

**OTIMIZAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DO  
CARCINOMA DA PRÓSTATA ENVOLVENDO  
BRAQUITERAPIA DE BAIXA TAXA DE DOSE E  
RADIOTERAPIA EXTERNA - ABORDAGENS FÍSICA E  
RADIOBIOLÓGICA**

**SUSANA MARIA ALEGRE DE OLIVEIRA**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida  
na Especialidade em Física Médica  
na Faculdade de Ciências Médicas**

**Agosto, 2015**

**OTIMIZAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DO  
CARCINOMA DA PRÓSTATA ENVOLVENDO  
BRAQUITERAPIA DE BAIXA TAXA DE DOSE E  
RADIOTERAPIA EXTERNA - ABORDAGENS FÍSICA E  
RADIOBIOLÓGICA**

**SUSANA MARIA ALEGRE DE OLIVEIRA**

**Orientador: Prof. Doutor Nuno José Gomes Teixeira**

**Co-orientador: Prof. Doutora Lisete Celestina Perpétua Fernandes**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida na Especialidade em  
Física Médica na Faculdade de Ciências Médicas**

**Agosto, 2015**

Desta tese fazem parte as publicações:

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L. **Esquemas alternativos para o tratamento do cancro da próstata permitindo otimização de recursos e manutenção da qualidade do tratamento.** *Revista Total Quality Management , Temático 3, (in press)*

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L, Teles P, Vieira G, Vaz P. **Tissue composition and density impact on the clinical parameters for 125I prostate implants dosimetry.** *Physica Medica* 2014;30:799-808

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L, Teles P, Vaz P. **Dosimetric effect of tissue heterogeneity for 125I prostate implants.** *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2014;16: 392-398

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L. **What do we know about the alpha/beta for prostate cancer?** *Medical Physics* 2012;39: 3189-3201

E as seguintes Comunicações em Paineis:

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L, Teles P, Vieira G, Vaz Pedro. **Impacto dosimétrico da composição química e densidade do meio na avaliação de implantes de 125-I.** Poster no. 45 (Menção Honrosa de melhor poster não clínico), V Congresso da Sociedade Portuguesa de Radioterapia Oncologia, Coimbra (Portugal), 2013

Oliveira S, Teixeira N, Fernandes L, Brás S, Serra F. **Alternative regimens for prostate cancer treatment using radiation therapy.** Poster no. E31-1443, Estro 31, Barcelona (Espanha), 2012

## Agradecimentos

---

Agradeço às seguintes entidades o apoio e condições que proporcionaram para a concretização deste trabalho:

**Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares do Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa**, onde foram desenvolvidas as simulações de Monte Carlo.

**Mercurius Health**, a minha entidade empregadora pelo apoio à investigação científica e motivação ao trabalho desenvolvido.

**Quadrantes Faro - Unidade de Radioterapia do Algarve**, na pessoa do diretor clínico, **Dr. Guy Vieira**, pelas imagens de tomografia computadorizada utilizadas para a criação dos fantasmas das simulações e obtenção das densidades eletrónicas das estruturas, e curvas de dose experimentais para a validação do acelerador linear.

O meu apreço e gratidão pela ajuda e suporte estendem-se ainda às seguintes pessoas que, de uma ou de outra forma, contribuíram para que esta tese fosse possível:

Ao **Professor Doutor Nuno Teixeira**, meu orientador, pela sugestão do tema da tese, pelo suporte, conselhos, comentários e sugestões. Acima de tudo, por tornar esta tese possível.

À **Professora Doutora Lisete Fernandes**, minha co-orientadora, pela valiosa transmissão de conhecimentos na área da Biologia, pela motivação, suporte e comentários e por me fazer acreditar que era possível.

Ao **Professor Doutor José Pedro Vaz**, por me ter acolhido no Grupo de Investigação de Proteção e Segurança Radiológica do C2TN/IST e pela oportunidade que me deu de aprofundar os meus conhecimentos nos métodos de Monte Carlo, sem a qual este trabalho não teria sido possível.

Aos investigadores do Grupo de Investigação de Proteção e Segurança Radiológica do C2TN/IST, em especial à **Eng.<sup>a</sup> Catarina Figueira**, ao **Doutor Pelo Teles** e ao **Doutor Yuriy Romanets** pela preciosa ajuda e acompanhamento com as simulações de Monte Carlo.

À **Eng.<sup>a</sup> Sandra Brás** e ao **Técnico Fábio Serra**, meus colegas de trabalho, por toda a compreensão e discussões ao longo destes anos.

À minha **mãe** por me ter feito quem sou, por me ter acompanhado em todas as etapas da minha vida a festejar comigo os bons momentos e a ajudar a erguer-me nas dificuldades.

Ao **David**, por toda a compreensão, carinho, amizade, companheirismo e paciência com que me acompanhou em grande parte da execução deste trabalho.

## Resumo

---

Este trabalho teve como objetivo a determinação de esquemas de tratamento alternativos para o carcinoma da próstata com radioterapia externa (EBRT) e braquiterapia de baixa taxa de dose (LDRBT) com implantes permanentes de Iodo-125, biologicamente equivalentes aos convencionalmente usados na prática clínica, com recurso a modelos teóricos e a métodos de Monte Carlo (MC).

Os conceitos de dose biológica efetiva (BED) e de dose uniforme equivalente (EUD) foram utilizados, com o modelo linear-quadrático (LQ), para a determinação de regimes de tratamento equivalentes. Numa primeira abordagem, utilizou-se a BED para determinar: 1) esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações retais tardias de regimes convencionais com doses totais de 75,6 Gy, 77,4 Gy, 79,2 Gy e 81,0 Gy; e 2) a relação entre as doses totais de EBRT e LDRBT de modo a manter a BED do regime convencional de 45 Gy de EBRT e 110 Gy de LDRBT. Numa segunda abordagem, recorreu-se ao código de MC MCNPX para a simulação de distribuições de dose de EBRT e LDRBT em dois fantasmas de voxel segmentados a partir das imagens de tomografia computadorizada de pacientes com carcinoma da próstata. Os resultados das simulações de EBRT e LDRBT foram somados e determinada uma EUD total de forma a obterem-se: 1) esquemas equivalentes ao tratamento convencional de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em combinação com 110 Gy de LDRBT; e 2) esquemas equivalentes a EUD na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy.

Em todos os resultados nota-se um ganho terapêutico teórico na utilização de esquemas hipofracionados de EBRT. Para uma BED no reto equivalente ao esquema convencional, tem-se um aumento de 2% na BED da próstata com menos 5 frações. Este incremento dá-se de forma cada vez mais visível à medida que se reduz o número de frações, sendo da ordem dos 10-11% com menos 20 frações e dos 35-45% com menos 40 frações. Considerando os resultados das simulações de EBRT, obteve-se uma EUD média de 107 Gy para a próstata e de 42 Gy para o reto, com o esquema convencional de 110 Gy de LDRBT, seguidos de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT. Em termos de probabilidade de controlo tumoral (igual EUD), é equivalente a este tratamento a administração de EBRT em 66 frações de 1,8 Gy, 56 de 2 Gy, 40 de 2,5 Gy, 31 de 3 Gy, 20 de 4 Gy ou 13 de 5 Gy. Relativamente à administração de 66 frações de 1,8 Gy, a EUD generalizada no reto reduz em 6% com o recurso a frações de 2,5 Gy e em 10% com frações de 4 Gy.

Determinou-se uma BED total de 162 Gy para a administração de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em combinação com 110 Gy de LDRBT. Variando-se a dose total de LDRBT ( $TD_{LDRBT}$ ) em função da dose total de EBRT ( $TD_{EBRT}$ ), de modo a garantir uma BED de 162 Gy, obteve-se a seguinte relação:

$$\begin{aligned}
TD_{EBRT} = & -5E - 12 \cdot TD_{LDRBT}^6 + 3E - 9 \cdot TD_{LDRBT}^5 - \\
& 9E - 7 \cdot TD_{LDRBT}^4 + 1E - 4 \cdot TD_{LDRBT}^3 - 0,2 \cdot TD_{LDRBT} + 103, \quad TD_{LDRBT} < 93 \text{ Gy} \\
TD_{EBRT} = & -0,6 \cdot TD_{LDRBT} + 109, \quad 93 \leq TD_{LDRBT} < 160 \text{ Gy}
\end{aligned}$$

Os resultados das simulações mostram que a EUD no reto diminui com o aumento da dose total de LDRBT para dose por fração de EBRT ( $d_{EBRT}$ ) inferiores a 2,5 Gy e aumenta para  $d_{EBRT}$  a partir dos 3 Gy. Para quantidades de  $TD_{LDRBT}$  mais baixas (< 50 Gy), o reto beneficia de frações maiores de EBRT. À medida que se aumenta a  $TD_{LDRBT}$ , a EUD generalizada no reto torna-se menos dependente da  $d_{EBRT}$ .

Este trabalho mostra que é possível a utilização de diferentes regimes de tratamento para o carcinoma da próstata com radioterapia que possibilitem um ganho terapêutico, quer seja administrando uma maior dose biológica com efeitos tardios constantes, quer mantendo a dose no tumor e diminuindo a toxicidade retal. A utilização com precaução de esquemas hipofracionados de EBRT, para além do benefício terapêutico, pode trazer vantagens ao nível da conveniência para o paciente e economia de custos. Os resultados das simulações deste estudo e conversão para doses de efeito biológico para o tratamento do carcinoma da próstata apresentam linhas de orientação teórica de interesse para novos ensaios clínicos.

## Abstract

---

The purpose of this work was to determine alternative radiotherapy regimens for the treatment of prostate cancer using external beam radiotherapy (EBRT) and low dose-rate brachytherapy (LDRBT) with Iodine-125 permanent implants which are biologically equivalent to conventional clinical treatments, by the use of theoretical models and Monte Carlo techniques.

The concepts of biological effective dose (BED) and equivalent uniform dose (EUD), together with the linear-quadratic model (LQ), were used for determining equivalent treatment regimens. In a first approach, the BED concept was used to determine: 1) hypofractionated schemes of EBRT maintaining late rectal complications as with the conventional regimens with total doses of 75.6 Gy, 77.4 Gy, 79.2 Gy and 81.0 Gy; and 2) the relationship between total doses of EBRT and LDRBT in order to keep the BED of the conventional treatment of 45 Gy of EBRT and 110 Gy of LDRBT. In a second approach, the MC code MCNPX was used for simulating dose distributions of EBRT and LDRBT in two voxel phantoms segmented from the computed tomography of patients with prostate cancer. The results of the simulations of EBRT and LDRBT were added up and given an overall EUD in order to obtain: 1) equivalent to conventional treatment regimens of 25 fraction of 1.8 Gy of EBRT in combination with 110Gy of LDRBT; and 2) equivalent schemes of EUD of 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy, and 110Gy to the prostate.

In all the results it is noted a therapeutic gain using hypofractionated EBRT schemes. For a rectal BED equivalent to the conventional regimen, an increment of 2% in the prostate BED was achieved with less 5 fractions. This increase is visibly higher as the number of fractions decrease, amounting 10-11% with less 20 fractions and 35-45% with less 20 fractions. Considering the results of the EBRT simulations an average EUD of 107 Gy was achieved for the prostate and of 42 Gy for the rectum with the conventional scheme of 110 Gy of LDRBT followed by 25 fractions of 1.8 Gy of EBRT. In terms of tumor control probability (same EUD) it is equivalent to this treatment, for example, delivering the EBRT in 66 fractions of 1.8 Gy, 56 fractions of 2 Gy, 40 fractions of 2.5 Gy, 31 fractions of 3 Gy, 20 fractions of 4 Gy or 13 fractions of 5 Gy. Regarding the use of 66 fractions of 1.8 Gy, the rectum EUD is reduced to 6% with 2.5 Gy per fraction and to 10% with 4 Gy.

A total BED of 162 Gy was achieved for the delivery of 25 fractions of 1.8 Gy of EBRT in combination with 110 Gy of LDRBT. By varying the total dose of LDRBT ( $TD_{LDRBT}$ ) with the total dose of EBRT ( $TD_{EBRT}$ ) so as to ensure a BED of 162 Gy, the following relationship was obtained:

$$\begin{aligned}
TD_{EBRT} = & -5E-12 \cdot TD_{LDRBT}^6 + 3E-9 \cdot TD_{LDRBT}^5 - \\
& 9E-7 \cdot TD_{LDRBT}^4 + 1E-4 \cdot TD_{LDRBT}^3 - 0,2 \cdot TD_{LDRBT} + 103, \quad TD_{LDRBT} < 93 \text{ Gy} \\
TD_{EBRT} = & -0,6 \cdot TD_{LDRBT} + 109, \quad 93 \leq TD_{LDRBT} < 160 \text{ Gy}
\end{aligned}$$

The simulation results show that the rectum EUD decreases with the increase of the  $TD_{LDRBT}$ , for EBRT dose per fraction ( $d_{EBRT}$ ) less than 2.5 Gy and increases for  $d_{EBRT}$  above 3 Gy. For lower amounts of  $TD_{LDRBT}$  ( $< 50 \text{ Gy}$ ), the rectum benefits of larger EBRT fractions. As the  $TD_{LDRBT}$  increases, the rectum gEUD becomes less dependent on the  $d_{EBRT}$ .

The use of different regimens which enable a therapeutic gain, whether delivering a higher dose with the same late biological effects or maintaining the dose to the tumor and reducing rectal toxicity is possible. The use with precaution of hypofractionated regimens, in addition to the therapeutic benefit, can bring advantages in terms of convenience for the patient and cost savings. The simulation results of this study together with the biological dose conversion for the treatment of prostate cancer serve as guidelines of interest for new clinical trials.



## Lista de figuras

---

- Figura 2.1** Anatomia zonal da próstata. À esquerda: homem novo com zona transicional pequena. À direita: homem mais velho com hipertrofia na zona transicional (adaptado de (22)). .....5
- Figura 3.1** Acelerador linear clinac fabricado pela Varian Medical Systems ([www.varian.com/euen/oncology/radiation\\_oncology/clinac/](http://www.varian.com/euen/oncology/radiation_oncology/clinac/)). ..... 13
- Figura 3.2** Representação esquemática a ilustrar a percentagem de dose em profundidade (PDD), onde  $d$  é qualquer profundidade e  $d_0$  a profundidade de referência, normalmente o  $d_{max}$ . ..... 15
- Figura 3.3** Exemplo de uma curva de percentagem de dose em profundidade (PDD) medida em fantoma de água para energia de fótons 15 MV, com SSD de 100 cm e dimensão de campo de 10 cm x 10 cm, normalizada para o  $d_{max}$ . ..... 15
- Figura 3.4** Exemplo de um perfil de dose medido em fantoma de água para a energia de fótons 15 MV, SSD de 100 cm e dimensão de campo de 10 cm x 10 cm, normalizada para a dose no eixo central. .... 16
- Figura 3.5** Representação esquemática dos volumes definidos no relatório ICRU 50 (38) mostrando as relações entre os diferentes volumes: GTV - *gross tumor volume*; CTV - *clinical tumor volume*; PTV - *planning target volume*; TV - *treated volume*; IV - *irradiated volume*; OAR - órgão de risco..... 18
- Figura 3.6** Exemplo de BEV anterior (lado esquerdo) e lateral (lado direito). A vermelho destaca-se o PTV de uma próstata ao qual se conformaram o MLC (lâminas a azul) e os colimadores secundários (limites do campo a amarelo). Visualizam-se ainda a bexiga e o reto reconstruídos a partir da delimitação das secções transversais das imagens de tomografia computadorizada... 21
- Figura 3.7** Secção de imagem de tomografia computadorizada pélvica com sobreimpressão da delimitação do PTV da próstata, reto e visualização das curvas de isodose em dose relativa. A distribuição foi obtida com seis campo de tratamento: dois oblíquos anteriores, dois laterais e dois oblíquos posteriores..... 22
- Figura 3.8** Histograma dose-volume (DVH) obtido com a irradiação do PTV da próstata da Figura 3.7. Curvas: vermelho - PTV; verde - reto; cor-de-laranja: bexiga. .... 23
- Figura 3.9** Representação esquemática da semente de Iodo-125, modelo 6711 Amersham. A semente apresenta geometria cilíndrica em redor do seu eixo longitudinal. No interior encontra-se um cilindro de prata revestido pelo Iodo-125..... 24
- Figura 3.10** Sistema de coordenadas usado no cálculo dosimétrico em fontes de braquiterapia baixa taxa de dose (50). .... 25
- Figura 3.11** Posição dos pontos basais no sistema de paris, isodose de referência e dimensões do volume definidos para um plano simples e para um plano duplo (adaptado de (35)). ..... 29
- Figura 3.12** Posicionamento típico do paciente para um implante de próstata. Uma sonda de ultrasons transretal fornece imagens em tempo-real da próstata e da inserção das agulhas nos planos transversal e longitudinal. As agulhas são guiadas por um template com uma grelha cartesiana com espaçamentos de 5 mm (35). .... 31

<b>Figura 4.1</b> A - Curvas de resposta temporal; B - curvas de resposta acumulada correspondentes às curvas de A; C - Relações dose-resposta; D - Relações de isoefeito. Adaptado de (76). .....	34
<b>Figura 4.2</b> Índice terapêutico e janela terapêutica. Adaptado de (76). .....	35
<b>Figura 4.3</b> Curva de sobrevivência de células expostas a radiação. Para raios X (radiação esparsamente ionizante), a curva de dose-resposta tem um declive inicial linear, seguido de uma curvatura. Os dados experimentais são ajustados ao modelo LQ. Adaptado de (80). .....	36
<b>Figura 4.4</b> A - A irradiação fracionada sobrepõe-se à curva de sobrevivência. Efeito do valor da razão $\alpha/\beta$ para uma dose por fração de 2 Gy (linha contínua) e de 3 Gy (linha descontínua). B - curvas da dose física necessária para produzir uma BED constante de 100 Gy para diferentes valores de razão $\alpha/\beta$ .....	39
<b>Figura 4.5</b> Resumo dos valores da razão $\alpha/\beta$ da literatura e correspondentes intervalos de confiança a 95%. A linha a tracejado representa a média aritmética dos valores de $\alpha/\beta$ (2,73 Gy) (adaptado de (4)). .....	48
<b>Figura 5.1</b> ENIAC (Electronic Numerical Integrator and Computer): Primeiro computador digital eletrônico criado em 1946 pelos cientistas norte-americanos, John Mauchly e Presper Eckert ( <a href="http://ftp.arl.mil/ftp/historic-computers/">http://ftp.arl.mil/ftp/historic-computers/</a> ). .....	51
<b>Figura 5.2</b> Stam Ulam: Matemático polaco-americano. Trabalhou no Laboratório Nacional de Los Alamos. Participou no projeto Manhattan e originou o desenho das armas termonucleares Teller-Ulam. Foi um dos inventores no método de Monte Carlo ( <a href="http://www.lanl.gov/about/history-innovation/index.php?story_id=40&amp;page_num=1&amp;row_num=0&amp;photo_id=384">http://www.lanl.gov/about/history-innovation/index.php?story_id=40&amp;page_num=1&amp;row_num=0&amp;photo_id=384</a> ). .....	51
<b>Figura 5.3</b> Processo de fissão nuclear: um neutrão colide com o núcleo do material físsil (por exemplo U-235). Este fica instável e divide-se em dois produtos de fissão menores e mais leves que se desintegram libertando energia, raios gama e neutrões. Este neutrões podem originar novas fissões noutros núcleos físséis disponíveis, desencadeando uma reação em cadeia ( <a href="http://visual.merriam-webster.com/science/chemistry/matter/nuclear-fission.php">http://visual.merriam-webster.com/science/chemistry/matter/nuclear-fission.php</a> ). ...	52
<b>Figura 5.4</b> Exemplo da utilização de números aleatórios: Coloca-se um círculo de área desconhecida dentro de um quadrado de área conhecida e adicionam-se pontos ao quadrado de forma aleatória. A percentagem de pontos dentro do círculo deve aproximar-se à razão entre a área do círculo e a área do quadrado. ....	53
<b>Figura 5.5</b> Gráfico à esquerda: área A calculada pela integração da função $y=f(x)$ no intervalo $[a,b]$ . Gráfico à direita: Estimativa grosseira da área A dada pela área do retângulo $A_1 = (b-a)f(\xi_1)$ . ....	55
<b>Figura 5.6</b> Exemplo de uma história de partícula a começar com um fóton primário p (linhas contínuas) que gera fótons secundários p (linhas contínuas) e eletrões e- (linhas a tracejado) e positrões e+ (linhas a traço-ponto) via eventos de interações de Compton e produção de pares. ....	57
<b>Figura 5.7</b> Processos de interação dos fótons com a matéria. Efeito fotoelétrico: o fóton transfere toda a sua energia para o eletrão orbital. O eletrão sai do átomo com energia cinética igual à diferença entre a energia do fóton incidente e a sua energia de ligação. Dispersão de Compton: Fóton de alta energia interage com um eletrão orbital. A energia transferida é partilhada entre o eletrão de recuo e o fóton disperdo. Produção de pares: Fóton com energia superior a 1,02	

MeV passa próximo de um núcleo com elevado Z. O fóton interage com o núcleo, originando um par elétron-positrão. Estas partículas aniquilam-se produzindo dois fótons de 511 keV. Dispersão de Rayleigh: Fóton interage com o átomo sem perda de energia, mas com alteração angular em direção. ....	59
<b>Figura 5.8</b> Importância relativa dos três principais tipos de interação dos fótons com a matéria. As curvas mostram os valores de Z do material em função da energia da partícula para a qual são iguais dois tipos efeitos. ....	59
<b>Figura 5.9</b> Exemplo da história de uma partícula começando por um elétron primário e- (linha a tracejado) através de eventos de dispersão múltipla, dispersão elétron-elétron de Moller e produção de bremsstrahlung, originando elétrons secundários e- (linhas a tracejado) e fótons secundários p (linha contínua) (161). ....	61
<b>Figura 5.10</b> Comparação do percurso de um elétron simulado através da técnica da história condensada e dispersão múltipla com o possível percurso real do mesmo elétron. Como resultado do transporte por história condensada, o comprimento do percurso simulado tem de ser corrigido e tem de ser em conta um deslocamento transversal (161). ....	61
<b>Figura 5.11</b> Esquerda: união de A com B (A:B ou "A" ou "B"). Direita: Interseção de A com B (A B ou "A" e "B"). ....	62
<b>Figura 5.12</b> Representação de uma superfície num eixo de coordenadas cartesianas perpendicular ao eixo dos ZZ. O sinal "+" representa direção positiva em relação à superfície e, o sinal "-", direção negativa. ....	63
<b>Figura 5.13</b> Secções coronal (esquerda) e sagital (direita) do fantoma ORNL MIRD a partir do visualizador de geometria do MCNP (167). ....	64
<b>Figura 5.14</b> Ilustração do exemplo da definição do comando SDEF do MCNP para uma fonte cilíndrica. ....	68
<b>Figura 5.15</b> <i>Splitting</i> . Uma partícula de peso $w$ a atravessar uma região de importância $I1$ para outra de importância $I2$ ( $I2 > I1$ ) é dividida na razão $n = I2/I1$ . Cada partícula gerada tem o peso $w/n$ . ....	73
<b>Figura 5.16</b> <i>Roleta Russa</i> . Uma partícula de peso $w$ a atravessar uma região de importância $I2$ para outra de importância $I1$ ( $I2 > I1$ ) é morta com a probabilidade $1 - I2/I1$ ou sobrevive com a probabilidade $I2/I1$ e peso $w \cdot I2/I1$ . ....	74
<b>Figura 5.17</b> Esquematização da técnica de redução de variância por janelas de peso. ....	75
<b>Figura 5.18</b> Fantomas feminino e masculino ART (Alderson Radiation Therapy) utilizados no controlo de qualidade de tratamentos de radioterapia. ....	76
<b>Figura 5.19</b> Vista interna dos modelos matemáticos dos fantomas feminino (EVA) e masculino (ADAM) (173). ....	77
<b>Figura 5.20</b> A - Secção transversal da imagem de tomografia computadorizada original. B - A mesma secção de A após segmentação. ....	78
<b>Figura 5.21</b> Fantoma Zubal, incluindo pernas e braços ( <a href="http://noodle.med.yale.edu/zubal/samplesarmslegs.htm">http://noodle.med.yale.edu/zubal/samplesarmslegs.htm</a> ) ....	79

<b>Figura 5.22</b> Fantomas MAX (esquerda) e FAX (direita) (191).....	79
<b>Figura 5.23</b> Secção do fantoma VIP-man (196) .....	80
<b>Figura 5.24</b> Reference Man e Reference Female adultos que têm por base o trabalho do grupo da GSF (200).....	81
<b>Figura 5.25</b> Vistas 3D de fantasmas tomográfico coreanos: KORMAN (esquerda), KTMAN-1 (centro) e KTMAN-2 (direita) (179). ....	82
<b>Figura 5.26</b> Fantoma chinês VCH mostrando órgãos interno (esquerda), esqueleto (centro) e sistema vascular (direita) (209). ....	82
<b>Figura 5.27</b> Representação tipo BREP do pulmão esquerdo utilizando uma malha de polígonos (212). ....	83
<b>Figura 5.28</b> Parte da família de fantasmas XCAT representando idades entre recém-nascidos e 12 anos (212).....	84
<b>Figura 6.1</b> Curvas de iso-BED para os esquemas hipofracionados da Tabela 6.1 e da Tabela 6.2 dadas pelo incremento da BED (%) em função do número de frações. ....	87
<b>Figura 6.2</b> Curvas de iso-BED para os esquemas hipofracionados da Tabela 6.1 e da Tabela 6.2 dadas pela TCP em função do número de frações. ....	88
<b>Figura 6.3</b> Representação gráfica do tempo total de tratamento de EBRT, $T$ , em função do número de frações, $n$ , considerando frações diárias a iniciar à segunda-feira com intervalo ao fim-de-semana: pontos a azul. Ajuste linear de $T$ vs $n$ : linha vermelha. ....	89
<b>Figura 6.4</b> Dose total de EBRT (TDEBRT) necessária para, em combinação com uma determinada dose total de LDRBT (TDLDRBT), resultar numa BED de tratamento total de 162 Gy, equivalente a 45 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT: linha azul. ....	90
<b>Figura 6.5</b> Desvios resultantes da aplicação dos ajustes linear e polinomial de ordem 6 da equação 6.5 em relação ao valor da TDEBRT da Figura 6.4. ....	92
<b>Figura 7.1</b> Curva de calibração da tomografia computadorizada: Densidade física (DF) em função das Unidades de Hounsfield (HU). Linha a tracejado: ajuste linear a HU com valor inferior ou igual a 0; Linha com pontos: ajuste linear a HU com valor superior a 0. ....	94
<b>Figura 7.2</b> Secção transversal do fantoma de voxel Próstata A utilizado neste estudo. ....	95
<b>Figura 7.3</b> Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 0,5 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura. ....	101
<b>Figura 7.4</b> Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 1 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura. ....	101
<b>Figura 7.5</b> Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 5 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura. ....	102
<b>Figura 7.6</b> Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 7 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura. ....	102

<b>Figura 7.7</b> Função de anisotropia 1D calculada neste estudo em comparação aos dados da literatura para a mesma fonte ( $\Delta\phi_{AN}(R)$ ). .....	103
<b>Figura 7.8</b> DVHs obtidos para as Próstatas A e B e retos correspondentes (Reto A e B) após a simulação de $1 \times 10^8$ partículas. Considerou-se uma $A_i$ de 0,6 mCi para uma prescrição de dose de 145 Gy. ....	104
<b>Figura 7.9</b> EUD obtido através do dDVH dos tratamentos simulados em função da TD de LDRBT para as Próstatas A e B e correspondentes Retos A e B. ....	107
<b>Figura 7.10</b> TCP obtido através do dDVH dos tratamentos simulados e do número de clonógenos tumorais (parâmetros K1, K2 e K3 da Tabela 4.1) em função da TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	108
<b>Figura 7.11</b> NTCP obtido através do dDVH dos tratamentos simulados em função da TD de LDRBT para os Retos A e B. ....	108
<b>Figura 7.12</b> Visualização esquemática da cabeça do LINAC Varian Clinac 2100 C/D implementada com o código de MC MCNPX. Adaptado de (162). ....	109
<b>Figura 7.13</b> Representação esquemática dos raios do feixe que determinam a forma do limite do campo de radiação nas extremidades arredondadas das lâminas. ....	110
<b>Figura 7.14</b> Representação do Millennium® MLC simulado neste trabalho, lâminas half target e half isocenter. ....	111
<b>Figura 7.15</b> Representação de diferentes percursos de fuga entre lâminas e do efeito <i>tong</i> e <i>groove</i> na penumbra ao longo do lado de uma lâmina de MLC. Adaptado de (224). ....	111
<b>Figura 7.16</b> Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 0,05 e 0,10 MeV em função da profundidade. ....	112
<b>Figura 7.17</b> Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 0,1 e 1,0 MeV em função da profundidade. ....	113
<b>Figura 7.18</b> Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 1 e 15 MeV em função da profundidade. ....	113
<b>Figura 7.19</b> Comparação dos PDDs medidos e calculados para uma energia inicial do feixe de elétrons de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm. Utilizou-se uma dimensão de campo de 10 x 10 cm <sup>2</sup> definida à SSD de 100 cm. O erro estatístico é inferior a 1% até aos 8,5 cm de profundidade e inferior a 1,8% nos 30 cm. ....	115
<b>Figura 7.20</b> Comparação dos perfis de dose medidos e calculados para uma energia inicial do feixe de elétrons de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm. Utilizou-se uma dimensão de campo de 10 x 10 cm <sup>2</sup> definida à SSD de 100 cm e o perfil foi medido a 10 cm de profundidade. O erro estatístico é inferior a 1% na região central e inferior a 3,3% na zona de penumbra. ....	116
<b>Figura 7.21</b> Exemplo de uma configuração de quatro campos de tratamento (também designado por box technique) na região pélvica. ....	118
<b>Figura 7.22</b> DVHs obtidos para as Próstatas A e B e retos correspondentes (Reto A e B) após a simulação de $4,7 \times 10^7$ partículas na soma dos quatro campos de tratamento. ....	121

<b>Figura 7.23</b> Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 75,6 Gy representada pela dose por fração, dEBRT, em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de gEUD para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUDpróstata calculada para TD = 75,6 Gy: ordenada direita. ....	122
<b>Figura 7.24</b> Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 77,4 Gy representada pela dose por fração, dEBRT, em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de gEUD para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUDpróstata calculada para TD = 77,4 Gy: ordenada direita. ....	123
<b>Figura 7.25</b> Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 79,2 Gy representada pela dose por fração, dEBRT, em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de gEUD para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUDpróstata calculada para TD = 79,2 Gy: ordenada direita. ....	123
<b>Figura 7.26</b> Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 81,0 Gy representada pela dose por fração, dEBRT, em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de gEUD para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUDpróstata calculada para TD = 81,0 Gy: ordenada direita. ....	124
<b>Figura 7.27</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	127
<b>Figura 7.28</b> gEUD nos Retos A e B em função da TD de LDRBT para doses por fração de EBRT entre 1,8 e 5 Gy para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata. ....	129
<b>Figura 7.29</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 67 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	137
<b>Figura 7.30</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.29 para uma EUD de 67 Gy no carcinoma da próstata. ....	137
<b>Figura 7.31</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 72 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	138
<b>Figura 7.32</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.31 para uma EUD de 72 Gy no carcinoma da próstata. ....	138
<b>Figura 7.33</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 80 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	139
<b>Figura 7.34</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.33 para uma EUD de 80 Gy no carcinoma da próstata. ....	139
<b>Figura 7.35</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 90 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B. ....	140

<b>Figura 7.36</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respetivo número de frações da Figura 7.35 para uma EUD de 90 Gy no carcinoma da próstata. ....	140
<b>Figura 7.37</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 100 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.....	141
<b>Figura 7.38</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respetivo número de frações da Figura 7.37 para uma EUD de 100 Gy no carcinoma da próstata. ....	141
<b>Figura 7.39</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 110 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.....	142
<b>Figura 7.40</b> gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respetivo número de frações da Figura 7.39 para uma EUD de 110 Gy no carcinoma da próstata. ....	142
<b>Figura A</b> Representação gráfica da TPC para os três grupos de risco do adenocarcinoma da próstata e NTCP para o reto em função da EUD. ....	170

## Lista de tabelas

---

<b>Tabela 2.1</b> Classificação TNM para o adenocarcinoma da próstata segundo o AJCC (32). ....	7
<b>Tabela 2.2</b> Classificação por grupo de prognóstico para o adenocarcinoma da próstata segundo o AJCC (32). ....	8
<b>Tabela 3.1</b> Recomendações de limites de dose para o reto e bexiga no tratamento do cancro da próstata com 3D-CRT (41). ....	19
<b>Tabela 3.2</b> Constante de taxa de dose, $A$ , publicada para a fonte de Iodo-125 6711 (Amersham General Electric Healthcare). ....	26
<b>Tabela 3.3</b> Critérios de avaliação de um implante de LDRBT no tratamento do cancro da próstata (75). ....	32
<b>Tabela 4.1</b> Parâmetros físicos e radiobiológicos utilizados para o carcinoma da próstata e reto. ...	49
<b>Tabela 5.1</b> Macrobodies disponíveis no MCNP .....	63
<b>Tabela 5.2</b> Variáveis mais comuns usadas para a especificação geral da fonte SDEF (163). ....	66
<b>Tabela 5.3</b> Funções pré-definidas para a especificação de probabilidade da fonte .....	67
<b>Tabela 5.4</b> Tipos de <i>tallies</i> disponíveis no MCNPX (163). ....	69
<b>Tabela 6.1</b> BED da próstata (BEDpróstata), incremento da BED (BEDinc) e TCP resultantes do hipofracionamento de esquemas convencionais de 75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy em 1,8 Gy por fração para pacientes de baixo risco, mantendo a mesma BED do reto do esquema convencional (iso-BEDreto). ....	86
<b>Tabela 6.2</b> BED da próstata (BEDpróstata), incremento da BED (BEDinc) e TCP resultantes do hipofracionamento de um esquema convencional de 81,0 Gy em 1,8 Gy por fração para pacientes de risco intermédio e alto risco, mantendo a mesma BED do reto do esquema convencional (iso-BEDreto). ....	87
<b>Tabela 6.3</b> Parâmetros das equações (4.10) a (4.16) para a determinação da BED correspondente a uma dose total de 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125. ....	88
<b>Tabela 6.4</b> Parâmetros das equações 4.7 a 4.8 para a determinação da BED correspondente a uma dose total de 45 Gy de EBRT administrada em 25 frações de 1,8 Gy. ....	89
<b>Tabela 6.5</b> Parâmetros das equações (6.5) relativos aos ajustes linear e polinomial de ordem 6 da Figura 6.4. ....	91
<b>Tabela 7.1</b> Características médias dos 100 doentes (amostra aleatória recolhida na Unidade de Radioterapia do Algarve) com adenocarcinoma da próstata cujas tomografias computadorizadas foram utilizadas para a avaliação da densidade da próstata, vesículas seminais, bexiga e reto. ....	93
<b>Tabela 7.2</b> Composição elementar e densidade atribuídas a cada estrutura no fantoma de <i>voxel</i> . ....	95



<b>Tabela 7.3</b> Espectros de irradiação do Iodo-125 recomendados pelo protocolo da AAPM TG43U1 (50) e pela NNDC (48). A quinta coluna representa a $in_{EBRTz}$ ( $k = 1$ ) relativa aos valores da intensidade de cada energia de fótons (48). Estas $in_{EBRTz}$ s foram utilizadas para determinar um valor mínimo ( $s_{min}$ ) e um máximo ( $s_{max}$ ) para cada intensidade usada na simulação.....	98
<b>Tabela 7.4</b> Função de dose radial, $g_L(r)$ , para uma semente de Iodo-125, Amersham, modelo 6711 para distâncias radiais entre 0,1 e 11 cm e comparação com outros resultados da literatura para a mesma fonte. ....	100
<b>Tabela 7.5</b> Análise de incertezas associadas às simulações de MC. ....	103
<b>Tabela 7.6</b> EUD e TCP para os três grupos de risco (K1, K2 e K3) em função da TD prescrita e da $A_i$ das fontes para a Próstata A obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para a próstata (CTV) e dose média (Dmed) para cada conjunto ( $TD$ , $A_i$ ). ....	105
<b>Tabela 7.7</b> EUD e TCP para os três grupos de risco (K1, K2 e K3) em função da TD prescrita e da $A_i$ das fontes para a Próstata B obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para a próstata (CTV) e dose média (Dmed) para cada conjunto ( $TD$ , $A_i$ ). ....	106
<b>Tabela 7.8</b> gEUD e NTCP em função da TD prescrita e da $A_i$ das fontes para o Reto A obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para o reto e dose média (Dmed) para cada conjunto ( $TD$ , $A_i$ ). ....	106
<b>Tabela 7.9</b> gEUD e NTCP em função da TD prescrita e da $A_i$ das fontes para o Reto B obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para o reto e dose média (Dmed) para cada conjunto ( $TD$ , $A_i$ ). ....	107
<b>Tabela 7.10</b> Dimensões de campo definidas ao isocentro utilizadas nos campos de tratamento das Próstatas A e B.....	119
<b>Tabela 7.11</b> EUD e TCP para os três grupos de risco (K1, K2 e K3) em função da TD prescrita para as Próstatas A e B obtidas com as simulações de EBRT. ....	121
<b>Tabela 7.12</b> EUD e NTCP em função da TD prescrita para os Retos A e B obtidas com as simulações de EBRT.....	122
<b>Tabela 7.13</b> Parâmetros da equação (7.15) para determinação da EUD correspondente às TD de 75,6 Gy, 77,4 Gy, 79,2 Gy e 81 Gy de EBRT para esquemas hipofracionados equivalentes ao fracionamento de 1,8 Gy/dia. ....	125
<b>Tabela 7.14</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT para a Próstata A. ....	126
<b>Tabela 7.15</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT para a Próstata B.....	127
<b>Tabela 7.16</b> gEUD no Reto A obtida para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata em função do fracionamento de EBRT e da TD de LDRBT. ....	128

<b>Tabela 7.17</b> gEUD no Reto B obtida para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata em função do fracionamento de EBRT e da TD de LDRBT. ....	128
<b>Tabela 7.18</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $67 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	130
<b>Tabela 7.19</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $72 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	130
<b>Tabela 7.20</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $80 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	131
<b>Tabela 7.21</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $90 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	131
<b>Tabela 7.22</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $100 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	132
<b>Tabela 7.23</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $110 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	132
<b>Tabela 7.24</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $67 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	133
<b>Tabela 7.25</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $72 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	133
<b>Tabela 7.26</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $80 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	134
<b>Tabela 7.27</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $90 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	134
<b>Tabela 7.28</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $100 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	135
<b>Tabela 7.29</b> Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD $110 \pm 2$ Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT. ....	135

<b>Tabela A</b> TPC para os três grupos de risco do adenocarcinoma da próstata e NTCP para o reto em função da EUD. Para EUDs abaixo de 40 Gy, as percentagens de TCP e NTCP são inferiores a 1%.....	168
---	-----

## Lista de abreviaturas

---

3D-CRT	Radioterapia 3D conformal (do inglês, <i>3D conformal radiotherapy</i> )
AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADT	Hormonoterapia por privação androgénica (do inglês, <i>androgen deprivation therapy</i> )
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
LINAC	Acelerador linear de eletrões (do inglês, <i>linear accelerator</i> )
BDR	Taxa de dose base (do inglês, <i>basal dose rate</i> )
BED	Dose biológica efetiva (do inglês, <i>biologically effective dose</i> )
BEV	<i>Beam's-eye-view</i>
BREP	Representação de fronteira (do inglês, <i>boundary representation</i> )
BRF	Equivalente biológico da repopulação tumoral (do inglês, <i>biological equivalent of the tumor repopulation</i> )
BT	Braquiterapia (do inglês, <i>brachytherapy</i> )
CAX	Eixo central (do inglês, <i>central axis</i> )
CC	Célula de Contagem
CTV	Volume-alvo clínico (do inglês, <i>clinical target volume</i> )
DRE	Exame digital do reto (do inglês, <i>digital rectal examination</i> )
DVH	Histograma dose-volume (do inglês, <i>dose-volume histogram</i> )
EBRT	Radioterapia externa (do inglês, <i>external beam radiotherapy</i> )
EUD	Dose uniforme equivalente (do inglês, <i>equivalent uniform dose</i> )
GTV	Volume tumoral visível (do inglês, <i>gross tumor volume</i> )
HDRBT	Braquiterapia de alta taxa de dose (do inglês, <i>high-dose rate brachytherapy</i> )
HDV	Volumes de alta dose (do inglês, <i>high dose volumes</i> )
HPC1	Gene hereditário do cancro da próstata 1 (do inglês, <i>hereditary prostate cancer 1</i> )
HU	Unidades de hounsfield (do inglês, <i>hounsfield units</i> )
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>
ICRU	<i>International Commissioning on Radiation Units and Measurements</i>
IMRT	Radioterapia por intensidade modulada (do inglês, <i>intensity-modulated radiation therapy</i> )
IV	Volume Irradiado (do inglês, <i>irradiated volume</i> )
LDRBT	Braquiterapia de baixa taxa de dose (do inglês, <i>low-dose rate brachytherapy</i> )
LDV	Volumes de baixa dose (do inglês, <i>low dose volumes</i> )
LET	Transferência linear de energia (do inglês, <i>linear energy transfer</i> )
LH	Hormona luteinizante (do inglês, <i>luteinizing hormone</i> )
LHRH	Agonistas de libertação da hormona luteinizante (do inglês, <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> )
LQ	Linear-quadrático (do inglês, <i>linear-quadratic</i> )
MBDCA	Algoritmos de cálculo de dose com base em modelos (do inglês, <i>model-based dose calculation algorithms</i> )
MC	Monte Carlo
MCD	Dose média central (do inglês, <i>mean central dose</i> )

MCN	<i>Monte Carlo Neutron</i>
MCNPX	<i>Monte Carlo N-particle extended</i>
MLC	Colimador multilâminas (do inglês, <i>multileaf collimator</i> )
MTD	Dose mínima no alvo (do inglês, <i>minimum target dose</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NNDC	<i>National Nuclear Data Center</i>
NTCP	Probabilidade de complicação dos tecidos sãos (do inglês, <i>normal tissue complication probability</i> )
OAR	Órgão de risco (do inglês, <i>organ at risk</i> )
PCAP	Gene de predisposição para o cancro da próstata (do inglês, <i>predisposing for prostate cancer</i> )
PDD	Porcentagem de dose em profundidade (do inglês, <i>percentage depth dose</i> )
PSA	Antigénio prostático específico (do inglês, <i>prostate-specific antigen</i> )
PSAV	Velocidade do antigénio prostático específico (do inglês, <i>prostate-specific antigen velocity</i> )
PTV	Volume alvo de planeamento (do inglês, <i>planning target volume</i> )
Q	Qualidade (do inglês, <i>quality</i> )
RBE	Efetividade biológica relativa (do inglês, <i>relative biological effectiveness</i> )
RDR	Taxa de dose de referência (do inglês, <i>reference dose rate</i> )
RE	Fator de efetividade relativa (do inglês, <i>relative effectiveness factor</i> )
RNG	Gerador de números aleatórios (do inglês, <i>random number generator</i> )
$S_{c,p}$	Fator de <i>output</i>
SSD	Distância fonte-superfície (do inglês, <i>source-surface distance</i> )
TCP	Probabilidade de controlo tumoral (do inglês, <i>tumor control probability</i> )
TD	Dose física total (do inglês, <i>total dose</i> )
TPR	Razão tecido-fantoma (do inglês, <i>tissue phantom ratio</i> )
TPS	Sistema de planeamento (do inglês, <i>treatment planning system</i> )
TRUS	Ultrasonografia transretal (do inglês, <i>transrectal ultrasonography</i> )
TV	Volume tratado (do inglês, <i>treated volume</i> )
WAFAC	<i>Wide Angle Free Air Chamber</i>
WWG	Gerador de Janelas de Pesos (do inglês, <i>weight window generator</i> )

# Índice

---

Agradecimentos .....	iii
Resumo.....	iv
Abstract .....	vi
Lista de figuras .....	viii
Lista de tabelas .....	xv
Lista de abreviaturas .....	xix
<b>Capítulo 1</b> Introdução.....	1
<b>Capítulo 2</b> O carcinoma da próstata.....	4
2.1. Epidemiologia .....	4
2.2. Anatomia, fisiologia e patofisiologia .....	5
2.3. Diagnóstico .....	6
2.4. Estadiamento TNM.....	7
2.5. Classificação histopatológica .....	8
2.6. Tratamento .....	8
2.6.1. Cirurgia .....	9
2.6.1.1. Prostatectomia radical .....	9
2.6.1.2. Linfadenectomia pélvica.....	9
2.6.2. Radioterapia externa .....	10
2.6.3. Braquiterapia intersticial .....	10
2.6.4. Vigilância ativa e observação .....	10
2.6.5. Hormonoterapia por privação androgénica .....	10
<b>Capítulo 3</b> Radioterapia externa e Braquiterapia de baixa taxa de dose no tratamento do cancro da próstata .....	12
3.1. Radioterapia externa .....	12
3.1.1. Acelerador linear.....	13
3.1.2. Parâmetros dosimétricos .....	14
3.1.2.1. Percentagem de dose em profundidade .....	14
3.1.2.2. Qualidade do feixe de fótons.....	16
3.1.2.3. Perfis de dose .....	16
3.1.2.4. Fatores de <i>output</i> .....	16
3.1.3. Sistema de planimetria .....	17
3.1.3.1. Definição dos volumes-alvo e órgãos de risco.....	17

3.1.3.2.	Aquisição de dados do paciente .....	20
3.1.3.3.	Dosimetria clínica .....	20
3.1.3.4.	Avaliação da dose .....	21
3.2.	Braquiterapia de baixa taxa de dose .....	23
3.2.1.	Fontes utilizadas .....	23
3.2.2.	Cálculo de dose.....	24
3.2.3.	Sistemas dosimétricos em braquiterapia intersticial .....	28
3.2.3.1.	Sistema de Manchester e Sistema de Quimby .....	28
3.2.3.2.	Sistema de Paris .....	29
3.2.4.	Recomendações ICRU para dosimetria em braquiterapia intersticial .....	30
3.2.5.	Braquiterapia de baixa taxa de dose no tratamento do cancro da próstata .....	31
<b>Capítulo 4</b>	<b>Radiobiologia .....</b>	<b>33</b>
4.1.	Modelo Linear-Quadrático de sobrevivência celular.....	35
4.2.	Fracionamento e isoefeito .....	36
4.3.	Os valores da razão $\alpha/\beta$ .....	38
4.4.	Braquiterapia e o efeito da taxa de dose .....	39
4.4.1.	Efeito da taxa de dose devido à proliferação .....	39
4.4.2.	Efeito da taxa de dose devido à reparação.....	39
4.4.3.	Dose biológica efetiva em braquiterapia de baixa taxa de dose .....	40
4.5.	Dose uniforme equivalente .....	41
4.6.	Parâmetros do modelo LQ para o carcinoma da próstata.....	44
4.6.1.	Efeito da heterogeneidade tumoral .....	45
4.6.2.	Efeito da efetividade biológica relativa, heterogeneidade da dose de LDRBT, repopulação e tempo de reparação .....	45
4.6.3.	Contribuição dos <i>boosts</i> de HDRBT.....	46
4.6.4.	Dados de EBRT .....	46
4.6.5.	Influência da hipóxia e contribuição dos estudos <i>in vitro</i> .....	46
4.6.6.	Estimativas a partir de resultados de hiperfracionamento .....	47
4.6.7.	Estimativas a partir de ensaios aleatórios de hipofracionamento.....	47
4.6.8.	Parâmetros utilizados no trabalho .....	47
<b>Capítulo 5</b>	<b>Modelação e simulações por métodos de Monte Carlo.....</b>	<b>50</b>
5.1.	História das simulações de Monte Carlo.....	50
5.2.	Princípios das simulações de Monte Carlo .....	52
5.2.1.	Variáveis aleatórias e números aleatórios .....	53
5.2.2.	Integração numérica.....	55

5.3.	Simulações de Monte Carlo em radioterapia e dosimetria clínica.....	57
5.4.	MCNPX .....	61
5.4.1.	Especificação .....	62
5.4.2.	Comandos de dados .....	64
5.4.2.1.	Tipo de problema: Comando <i>Mode</i> .....	64
5.4.2.2.	Especificação dos materiais e secções eficazes.....	64
5.4.2.3.	Especificação da fonte .....	65
5.4.2.4.	Especificação da <i>tally</i> .....	69
5.4.3.	A física .....	70
5.4.3.1.	Transporte de fotões no MCNPX.....	70
5.4.3.2.	Transporte de eletrões no MCNPX.....	70
5.4.5.	Redução da variância .....	71
5.4.5.1.	Variância da <i>tally</i> .....	71
5.4.5.2.	Erro relativo e FOM .....	72
5.4.5.3.	Métodos de truncamento .....	73
5.4.5.4.	Métodos de controlo de população.....	73
5.5.	Fantomas antropomórficos.....	76
5.5.1.	Fantoma matemático .....	77
5.5.2.	Fantoma de <i>voxel</i> .....	77
<b>Capítulo 6</b>	<b>Esquemas de isoefeito a partir da dose biológica efetiva .....</b>	<b>85</b>
6.1.	Esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações tardias de regimes convencionais .....	85
6.2.	Relação entre as doses totais de LDRBT e EBRT mantendo a mesma BED que 45 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT .....	88
<b>Capítulo 7</b>	<b>Esquemas de isoefeito a partir da dose uniforme equivalente .....</b>	<b>93</b>
7.1.	Fantomas de <i>voxel</i> .....	93
7.2.	Simulações de LDRBT .....	96
7.2.1.	Validação da fonte .....	96
7.2.1.1.	Metodologias para a determinação dos parâmetros e respetivas incertezas.....	96
7.2.1.1.1.	Incerteza na construção geométrica das sementes.....	97
7.2.1.1.2.	Incerteza no espectro de radiação da fonte .....	97
7.2.1.1.3.	Incerteza nas células de contagem.....	98
7.2.1.1.4.	Incerteza nas secções eficazes de ionização.....	99
7.2.1.2.	Resultados da validação.....	99
7.2.2.	Simulação do tratamento .....	104



7.3.	Simulações de EBRT .....	109
7.3.1.	Validação do LINAC .....	109
7.3.1.1.	Energias de <i>cut-off</i> para elétrons .....	111
7.3.1.2.	Energia inicial média e dispersão radial dos elétrons .....	114
7.3.1.3.	Transmissão através do MLC .....	116
7.3.2.	Simulação do tratamento .....	117
7.3.2.1.	Definição dos campos de tratamento.....	117
7.3.2.2.	Otimização do tempo de cálculo .....	119
7.3.2.3.	Determinação da dose uniforme equivalente .....	120
7.4.	Esquemas equivalentes de EBRT e LDRBT .....	125
7.4.1.	Esquemas equivalentes a tratamentos com 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125 seguidos de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT.....	125
7.4.2.	Esquemas equivalentes a EUDs na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy.....	129
<b>Capítulo 8</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>143</b>
8.1.	Validação da fonte de Iodo-125 para LDRBT .....	145
8.2.	Validação do LINAC para EBRT .....	147
8.3.	Esquemas hipofracionados de EBRT .....	147
8.4.	Terapia combinada, LDRBT com sementes de Iodo-125 + EBRT .....	149
<b>Capítulo 9</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>151</b>
	Bibliografia.....	152
	Apêndice .....	168
	Anexo - Artigos publicados.....	171

# Capítulo 1 Introdução

---

A elevada incidência do carcinoma da próstata quer ao nível mundial, quer em Portugal, as diversas modalidades de tratamento que podem ser consideradas, as especificações radiobiológicas que tornam deste tipo de tumor único no que diz respeito à reposta à radiação e alterações aos esquemas de fracionamento em radioterapia, levaram à hipótese promotora deste trabalho de que seriam possíveis diferentes esquemas de tratamento de radioterapia, equivalentes aos utilizados de forma convencional, ou mesmo com uma melhor eficácia terapêutica.

Para o tratamento do carcinoma da próstata com radioterapia são utilizadas diversas modalidades, tais como a radioterapia de feixe externo (EBRT) convencional, 3D conformal (3D-CRT), intensidade modelada (IMRT), braquiterapia de baixa taxa de dose com implantes permanentes (LDRBT) e de alta taxa de dose (HDRBT). Apesar de haver pacientes que recebem duas modalidades de tratamento, estas são normalmente planeadas de forma independente, dando-se pouca relevância ao seu efeito combinado. Fatores como possíveis efeitos sinérgicos entre os efeitos biológicos dos dois tratamentos ou a combinação das distribuições de dose para avaliação da toxicidade dos órgãos de risco não são, normalmente, tidos em conta (1). Torna-se assim conveniente determinar regimes alternativos de tratamento que sejam equivalentes àqueles cuja eficácia clínica se encontra comprovada, tendo em conta o efeito combinado das diferentes modalidades de tratamento.

A dose total de radiação administrada não é uma medida confiável do efeito biológico quando se varia a dose por fração ou a taxa de dose relativamente ao regime convencional de EBRT de frações de 2 Gy por dia, cinco dias por semana. Ao contrário da maioria dos cancros, o adenocarcinoma da próstata caracteriza-se por um crescimento lento (2), associado a uma elevada sensibilidade ao aumento da dose por fração. Em radioterapia, a sensibilidade a alterações no fracionamento é quantificada pela razão  $\alpha/\beta$ , característica de cada tecido (3). Tecidos de crescimento lento apresentam, normalmente, valores de  $\alpha/\beta$  mais baixos. Concordando-se que a razão  $\alpha/\beta$  da próstata é inferior à dos tecidos e órgãos envolventes (4), como é o caso do reto ou da bexiga, o fracionamento convencional de 2 Gy não é um tratamento ótimo (5-13). Por outro lado, a utilização de esquemas hipofracionados, pode trazer vantagens ao nível da conveniência para o paciente e economia de custos.

A função da radiobiologia na dosimetria clínica em radioterapia pode resumir-se em três aspetos: 1) proporcionar informação entre a equivalência de diferentes padrões temporais de dose do ponto de vista radiobiológico; 2) quantificar o efeito de diferentes modalidades de radiação; 3) guiar a implementação dos algoritmos de otimização. Neste trabalho, recorreu-se a dois conceitos com derivação do modelo linear-quadrático (LQ) de sobrevivência celular para a avaliação de esquemas de tratamento equivalentes no tratamento do adenocarcinoma da próstata com radioterapia nas modalidades de

LDRBT com sementes de Iodo-125 e EBRT: dose biológica efetiva (BED) e dose uniforme equivalente (EUD).

A BED permite relacionar as variáveis habituais de um tratamento, tais como a dose total, a dose por fração, o volume de tratamento e o tipo de tecido, permitindo comparar e somar diferentes esquemas de fracionamento. A apropriada modificação do modelo LQ de sobrevivência celular para a protração de dose, permite ter em conta diferenças nos padrões temporais de administração de dose e, desta forma, a utilização da BED para as duas modalidades de tratamento. Por outro lado, a administração temporal relativa não influencia significativamente o efeito radiobiológico global ao nível celular (1), pelo que se considera que as BEDs para as duas modalidades podem ser somadas para a representação do efeito combinado.

Se o volume tratado tiver uma distribuição de dose totalmente homogénea, a dose média pode ser suficiente para a descrever. No entanto, qualquer variação acima ou abaixo da dose média resulta numa variação significativa dos resultados. A EUD é a dose homogénea que teria o mesmo impacto biológico que a distribuição de dose não linear. Torna-se assim útil para a avaliação de distribuições de dose altamente heterogéneas, como é o caso das obtidas com LDRBT, permitindo uma comparação direta entre diferentes modalidades de tratamento em termos de efeito biológico (número de células sobreviventes). A dose ponderada para o efeito biológico é necessária, uma vez que a relação entre a dose e o impacto biológico não é linear. Por outro lado, a EUD apresenta pouca variação com os parâmetros do modelo LQ, tanto espaciais (densidade celular, radiosensibilidade celular - parâmetro  $\alpha$  - intra- e inter-pacientes, razão  $\alpha/\beta$ ), como temporais (taxa de fracionamento e tempos de repopulação celular) (14, 15), e é independente do número total de clonogénios (16), tornando-se um indicador útil para a avaliação de dose quando estes parâmetros não são conhecidos com muita precisão (15). Outra vantagem da utilização da EUD é o fato do seu resultado apresentar um significado clínico equivalente às doses físicas administradas em EBRT com frações convencionais de 2 Gy.

O método de Monte Carlo (MC) é, até à data, o mais preciso para a avaliação de distribuições de dose em radioterapia, com diferenças que podem ser significativas em relação aos algoritmos convencionais dos sistemas de planimetria, especialmente em heterogeneidades. Estas diferenças são tanto maiores quanto menor for a dimensão de campo e maior a energia utilizada (17-19). Associados ao código de MC, os fantasmas de voxel servem como humanos virtuais, permitindo o cálculo de dose em representações mais realistas do corpo humano. Torna-se assim possível uma avaliação da dose *voxel a voxel*, podendo esta depois ser convertida em dose de efeito biológico. Utilizando o mesmo fantoma para as simulações de EBRT e LDRBT permite ainda uma avaliação combinada das distribuições de ambas as modalidades.

Este trabalho teve como objectivo calcular regimes alternativos de tratamento do adenocarcinoma da próstata com EBRT e implantes permanentes de LDRBT

equivalentes, em termos de controlo tumoral ou toxicidade retal, aos esquemas utilizados convencionalmente. Assim, no Capítulo 2 são abordados aspetos genéricos acerca do adenocarcinoma da próstata, tais como a sua epidemiologia, anatomia e fisiologia da próstata, diagnóstico, estadiamento e classificação histológica do tumor e técnicas de tratamento. No Capítulo 3 especificam-se as técnicas de tratamento de EBRT e LDRBT tratadas ao longo deste trabalho. No Capítulo 4 aborda-se a radiobiologia aplicada à radioterapia, nomeadamente o modelo LQ de sobrevivência celular e a derivação da BED, EUD, probabilidade de controlo tumoral (TCP) e probabilidade de complicação dos tecidos sãos (NTCP) para EBRT e LDRBT e para as terapias combinadas. Faz-se ainda referência aos parâmetros dos modelos utilizados neste trabalho e à determinação da razão  $\alpha/\beta$  para o adenocarcinoma da próstata. No Capítulo 5 explora-se o código de MC MCNPX e aspetos relacionados com os fantasmas antropomórficos, com destaque para os fantasmas de voxel. Os Capítulos 6 e 7 apresentam os resultados obtidos no que diz respeito aos regimes equivalentes ou alternativos. No Capítulo 6 mostram-se os resultados para 1) esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações retais dos regimes convencionais e 2) relação entre as dose totais de LDRBT e EBRT administrada em frações de 1,8 Gy, de forma a manter a mesma BED do esquema de 45 Gy de EBRT em 25 frações em combinação com 110 Gy de LDRBT. Neste capítulo recorreu-se ao conceito de BED, obtida pela conversão da dose total física administrada para a obtenção dos esquemas equivalentes. No Capítulo 7 apresentam-se os métodos e resultados obtidos a partir da EUD. Começa-se na secção 7.1 pelo método utilizado para obtenção dos fantasmas de voxel e respetiva composição química e densidade das estruturas obtidas e utilizadas. Na secção 7.2 efetua-se a validação da fonte para utilização nas simulações de LDRBT, apresentando-se os resultados da validação e da simulação dos tratamentos. Na secção 7.3 apresenta-se a validação do acelerador linear de eletrões (LINAC) e os resultados das simulações de EBRT. Finalmente, na secção 7.4 são combinados os resultados das simulações de LDRBT e EBRT, obtendo-se resultados de 1) esquemas equivalentes ao tratamento de 45 Gy de EBRT em 25 frações em combinação com 110 Gy de LDRBT com recurso à EUD total, assim como 2) esquemas equivalentes a EUDs na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy. Finalmente, no Capítulo 8, discutem-se metodologias e resultados e, no Capítulo 9, apresenta-se uma breve conclusão geral.

## Capítulo 2 O carcinoma da próstata

---

Neste capítulo serão abordados aspetos genéricos sobre o carcinoma da próstata. Referem-se assim alguns dados epidemiológicos e fatores de risco associados à doença e faz-se uma breve revisão da anatomia e fisiologia desta glândula. Os métodos de diagnóstico, estadiamento e classificação histológica que permitem uma decisão sobre o tratamento mais adequado, assim como as possíveis abordagens terapêuticas serão também descritos neste capítulo.

### 2.1. Epidemiologia

Segundo o relatório da *International Agency for Research on Cancer*, GLOBOCAN 2012 (20), o carcinoma da próstata é o quarto cancro mais diagnosticado e o segundo mais comum no sexo masculino, com um total de 1,1 milhões de casos diagnosticados em 2012. É ainda a quinta causa de morte por cancro no homem, com cerca de 307 mil mortes registadas em 2012.

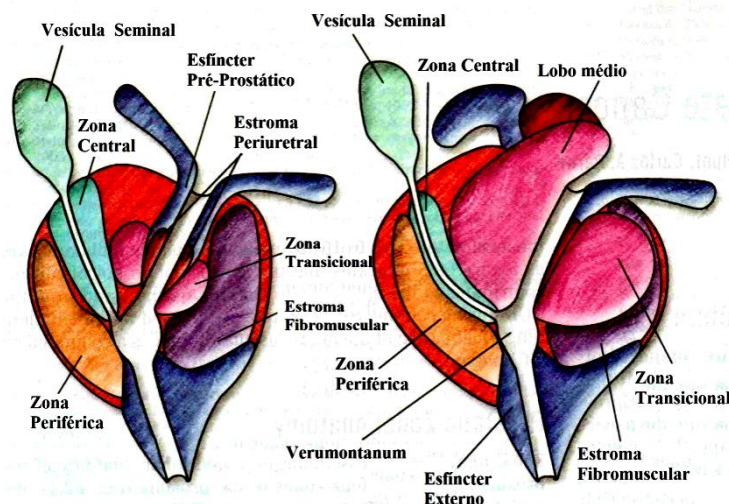
Pouco se sabe acerca da sua etiologia. No entanto, fatores como a idade, etnia ou raça e genética podem, de alguma forma alterar o risco de desenvolver cancro da próstata (21). Cerca de 60% de todos os cancros da próstata são diagnosticados em homens com mais de 65 anos e, 97%, em homens com mais de 50 anos. A carcinogénese prostática, assim como a progressão da doença, estão ainda associadas com influências androgénicas ao longo do tempo (22). A maior incidência de cancro registada refere-se a afro-americanos jamaicanos de ascendência africana, sendo mais comum na América do Norte e Europa Ocidental, e com menos prevalência na Ásia e América do Sul (23).

A análise do ADN de famílias de risco elevado de cancro da próstata sugere que existem alelos específicos de alto risco para o cancro da próstata (22). Um *locus* de grande suscetibilidade para ao cancro da próstata foi encontrado no cromossoma 1 (1q24-25) (24). O gene *HPC1* (hereditário do cancro da próstata 1) tem sido relacionado com famílias com vários membros afetados (25). No entanto, esta associação não tem sido identificada de forma significativa em todos os estudos, reforçando o argumento de que o cancro da próstata é uma doença heterogénea e que podem ser importantes para a sua etiologia múltiplos fatores genéticos e ambientais (26). Recentemente (2015), Attard *et al.* (27) analisaram diversos estudos de ligação genética em famílias com múltiplos casos de cancro da próstata, sugerindo um único gene definido para a predisposição do cancro da próstata, o *homebox* *HOXB13*. No entanto, os autores evidenciam também estudos de ampla associação genómica do cancro da próstata que relatam 77 polimorfismos de nucleotídeo único associados com o cancro da próstata na vizinhança do oncogene *c-MYC*, estudos que associam mutações na linhagem germinativa rara *BRCA2* a um risco aumentado de cancro da próstata, bem como a

análise de genes de reparação do ADN, incluindo CHEK2, PALB2, BRIP1 que mostram algum indício de associação com o cancro da próstata.

## 2.2. Anatomia, fisiologia e patofisiologia

A glândula prostática encontra-se situada na escavação pélvica e envolve a porção inicial da uretra (28). A porção anterior da base corresponde à base da bexiga e a face posterior relaciona-se com a face anterior do reto. A próstata pode ainda dividir-se em três zonas: periférica, transicional e central (Figura 2.1). A zona periférica é a mais próxima do reto e é a área mais desenvolvida da glândula. A maior parte dos tumores da próstata encontram-se nesta zona e, quando aumenta de volume, é possível detectar as alterações com o exame digital do reto (DRE). A zona transicional corresponde à área intermédia, entre as zonas periférica e central, circundando a uretra. Ocupa cerca de 20% da próstata até aos 40 anos mas, com o aumento da idade, começa a aumentar empurrando a zona periférica na direcção do reto. A zona central encontra-se anteriormente em relação à zona transicional e, tumores nesta área, não podem ser detectados com o DRE.



**Figura 2.1 Anatomia zonal da próstata. À esquerda: homem novo com zona transicional pequena. À direita: homem mais velho com hipertrofia na zona transicional (adaptado de (22)).**

A hormona luteinizante (LH), segregada pela glândula pituitária, estimula a produção testicular de testosterona que estimula o crescimento e desenvolvimento da próstata. A principal função da próstata é produzir a porção líquida do sêmen, expulso durante a ejaculação.

O tumor da próstata desenvolve-se quando a taxa de divisão celular aumenta em relação à taxa de morte celular. Posteriores mutações genéticas, incluindo o gene supressor tumoral p53, podem levar à progressão tumoral e à ocorrência de metástases. O cancro da próstata metastiza através do sangue ou linfa para os gânglios linfáticos e, daí, para localizações anatómicas distantes. Aproximadamente 95% dos cancros de próstata são adenocarcinomas e 4% têm morfologia de células transicionais (29). Dos

cancros de próstata, 70% têm origem na zona periférica, 15 a 20% na zona central e 10 a 15% na zona transicional. A maioria são ainda multifocais, com envolvimento sincronizado de múltiplas zonas.

### 2.3. Diagnóstico

Há dois testes de diagnóstico que são utilizados na detecção precoce do cancro da próstata:

- *Antigénio Prostático Específico (PSA)*: é uma glicoproteína que hidrolisa lentamente ligações peptídicas, liquefazendo o sémen. Os seus níveis normais na corrente sanguínea são inferiores a 4,0 ng/mL. No entanto, as células cancerígenas da próstata produzem grandes quantidades desta proteína, aumentando significativamente os seus níveis de circulação. Um simples exame de sangue avalia o nível desta proteína na corrente sanguínea.
- *Exame Digital do Reto (DRE)*: o médico insere um dedo com luva lubrificada através do reto, avaliando a dimensão da glândula prostática, a sua consistência, assim como a presença de nódulos, assimetrias e diferenças na textura.

A *American Cancer Society (ACS)* recomenda que os homens de médio risco a partir dos 50 anos e que com uma esperança de vida de, pelo menos, 10 anos realizem o diagnóstico precoce para o cancro da próstata (30). Homens de risco elevado, afro-americanos ou com antecedentes familiares diretos (pai ou irmão), deverão fazê-lo a partir dos 45 anos.

A NCCN recomenda uma biopsia para homens com o nível de PSA entre 2,6 e 4,0 ng/mL (31), ou com DRE positivo, independentemente do nível de PSA. A biopsia é normalmente realizada para a confirmação do cancro com base numa combinação de testes de nível de PSA, resultados do DRE, história familiar, idade do doente e raça ou etnia. A biopsia pode ser transretal, com remoção de tecido por inserção de uma agulha fina através do reto até à próstata normalmente guiada por ultrasonografia transretal (TRUS), ou transperineal, por inserção da agulha na pele, entre o escroto e o reto.

Para além do nível de PSA, também é avaliado temporalmente o aumento absoluto do PSA. Esta taxa é designada de velocidade do PSA (PSAV). Pode também considerar-se a realização de biopsia quando a PSAV apresenta um rápido aumento ( $\geq 0.35$  ng/mL/ano), mesmo que o nível de PSA seja inferior a 2,6 ng/mL (31).

Os níveis de PSA livre são também avaliados de forma a distinguir os níveis de PSA de uma hiperplasia benigna, de um cancro da próstata, ou seja, as variações relativas de PSA livre, PSA complexado (unido a proteínas inibidoras) e PSA total (livre + complexado) (22). A razão entre os níveis de PSA complexado e PSA total é mais elevada e o PSA livre mais baixo em pacientes com cancro da próstata, relativamente aos com hiperplasia benigna.



## 2.4. Estadiamento TNM

O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) define um sistema de estadiamento dos tumores com base na premissa de que os cancros com a mesma classificação anatómica e histológica partilham padrões de crescimento e extensão semelhantes (32). A dimensão do tumor primário não tratado (T) aumenta progressivamente até à ocorrência de envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (N) e/ou metástases distantes (M) – sistema TNM.

No adenocarcinoma da próstata, o estadio ou extensão do tumor é um dos fatores mais importantes na escolha do tratamento. O estadio é determinado com base nos resultados da biopsia, nível de PSA e outros exames ou testes que ajudam na determinação da extensão tumoral.

Consideram-se dois tipos de estadiamento diferentes para o cancro da próstata:

- O *estadio clínico* (cTNM) é anterior ao tratamento e utiliza-se como guia para a seleção da terapia primária. O acesso ao tumor primário inclui o DRE, a informação histológica ou citológica acedida por biópsia e testes imagiológicos.
- O *estadio patológico* (pTNM) é determinado após prostatectomia radical, incluindo a análise de amostras das vesículas seminais e gânglios linfáticos.

A Tabela 2.1 resume as categorias que descrevem a extensão tumoral do adenocarcinoma da próstata segundo o estadiamento TNM.

**Tabela 2.1 Classificação TNM para o adenocarcinoma da próstata segundo o AJCC (32).**

<b>Tumor Primário (T)</b>	
<b>T1</b>	Tumor clínico, não palpável nem visível por métodos imagiológicos
<b>T1a</b>	Tumor acedido por exame histológico em menos de 5% do tecido dissecado
<b>T1b</b>	Tumor acedido por exame histológico em mais de 5% do tecido dissecado
<b>T1c</b>	Tumor identificado por biopsia
<b>T2</b>	Tumor confinado à próstata
<b>T2a</b>	Tumor envolve metade ou menos de um dos lobos
<b>T2b</b>	Tumor envolve mais de metade de um dos lobos
<b>T2c</b>	Tumor envolve ambos os lobos
<b>T3</b>	Tumor estende-se através da cápsula prostática
<b>T3a</b>	Extensão extracapsular
<b>T3b</b>	Tumor invade as vesículas seminais
<b>T4</b>	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus ou parede pélvica
<b>Gânglios Linfáticos Regionais (N)</b>	
<b>N1</b>	Metástases nos gânglios linfáticos regionais
<b>Metástases Distantes</b>	
<b>M1</b>	Metástases distantes
<b>M1a</b>	Metástases em gânglios linfáticos não regionais
<b>M1b</b>	Metástases ósseas
<b>M1c</b>	Metástases em outras localizações



## 2.5. Classificação histopatológica

A classificação histopatológica aplica-se ao adenocarcinoma da próstata e carcinomas escamosos. O *score* de Gleason é recomendado por ter em conta a heterogeneidade inerente ao cancro da próstata (33) e tem por base a extensão à qual o epitélio assume uma estrutura glandular normal. As células são classificadas segundo um padrão primário (padrão predominante) e um secundário (segundo padrão mais comum) de 1 a 5 que são depois somados para a obtenção de um *score* total. São assim possíveis *scores* de 2 a 10:

- Gleason  $\leq 6$ , Bem diferenciado (anaplasia ligeira);
- Gleason 7, Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada);
- Gleason 8-10, Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada).

Após determinação das categorias T, N e M, a informação é combinada com o *score* de Gleason e o nível de PSA de forma a obter-se uma avaliação por grupo de prognóstico. Se o *score* de Gleason ou o PSA não podem ser avaliados, a classificação tem por base as categorias T, N e M. Os grupos são expressos de I (menos avançado) a IV (mais avançado), ajudando assim na determinação do tratamento e avaliação do prognóstico. A Tabela 2.2 resume a classificação por grupos de prognóstico.

**Tabela 2.2 Classificação por grupo de prognóstico para o adenocarcinoma da próstata segundo o AJCC (32).**

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
<b>I</b>	T1a-c	N0	M0	<10	$\leq 6$
	T2a	N0	M0	<10	$\leq 6$
	T1-2a	N0	M0	Não pode ser avaliado	Não pode ser avaliado
<b>IIA</b>	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	$\geq 10$ , <20	$\leq 6$
	T2a	N0	M0	$\geq 10$ , <20	$\leq 6$
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	$\leq 7$
	T2b	N0	M0	Não pode ser avaliado	Não pode ser avaliado
<b>IIB</b>	T2c	N0	M0	Qualquer	Qualquer
	T1-2	N0	M0	$\geq 20$	Qualquer
	T1-2	N0	M0	Qualquer	$\geq 8$
<b>III</b>	T3a-b	N0	M0	Qualquer	Qualquer
<b>IV</b>	T4	N0	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

## 2.6. Tratamento

Atualmente, os tratamentos do cancro da próstata fornecem uma sobrevivência livre de doença prolongada para muitos pacientes com doença localizada. Porém, é raramente curável em pacientes com cancro localmente avançado. Mesmo quando o

cancro aparenta encontrar-se clinicamente localizado na glândula prostática, uma fração substancial de pacientes desenvolve disseminação tumoral após terapia local com cirurgia ou radioterapia. Este desenvolvimento é resultado de uma elevada incidência de subestadiamento. Os tumores metastizados não são, atualmente, curáveis.

As modalidades de tratamento primário do cancro da próstata são a cirurgia e a radioterapia, com resultados sobreponíveis quando comparados grupos com o mesmo estadiamento, mesmos valores de PSA e idênticos valores de Gleason. Outras modalidades poderão incluir a hormonoterapia ou a simples observação cuidadosa.

### **2.6.1. Cirurgia**

A cirurgia é o método de tratamento mais comum do cancro da próstata para os estadios I e II, dado que oferece, teoricamente, a hipótese de completa remoção do tumor. A cirurgia pode incluir a remoção total da próstata, prostatectomia radical, e a remoção dos gânglios linfáticos pélvicos (linfadenectomia pélvica).

#### **2.6.1.1. Prostatectomia radical**

A prostatectomia radical consiste na remoção cirúrgica da próstata, cápsula circundante e vesículas seminais e está indicada quando o tumor se encontra confinado à próstata e em doentes com esperança de vida superior a 10 anos (22, 33). Consideram-se duas metodologias: retropúbica, com incisão no abdómen inferior e remoção posterior ao osso púbico; ou perineal, com incisão no períneo, entre o reto e o escroto. No últimos anos tem também aumentado a prática de prostatectomia radical laparoscópica com uma melhoria na visualização anatómica, menos perda de sangue e uma mais rápida recuperação pós-operatória (22).

#### **2.6.1.2. Linfadenectomia pélvica**

A linfadenectomia pélvica pode ser extensa ou limitada. A remoção extensa é realizada numa área restringida anteriormente pela veia ilíaca externa, lateralmente pela parede pélvica lateral, medialmente pela parede da bexiga, posteriormente pela base da pélvis, distalmente pelo ligamento de Cooper e proximalmente pela artéria ilíaca interna (33). Esta permite encontrar metástases com o dobro da frequência, fornece um estadiamento mais completo e permite curar indivíduos com metástases microscópicas aumentando, no entanto, o risco de edema ganglionar após EBRT. Pode ser excluída em pacientes com probabilidade inferior a 2% de contraírem metástases ganglionares acedida por monograma.

Na linfadenectomia pélvica limitada a remoção do tecido ganglionar é feita numa área restringida anteriormente pela veia ilíaca externa, lateralmente pela parede pélvica lateral, medialmente pela parede da bexiga, posteriormente pelo nervo obturador, distalmente pelo ligamento de Cooper e proximalmente pela veia ilíaca interna. Esta pode ser excluída em pacientes com probabilidade inferior a 7% de contraírem metástases ganglionares.

### 2.6.2. Radioterapia externa

A EBRT, como terapia primária, deve utilizar técnicas que permitam uma elevada conformação tumoral, tais como a 3D-CRT e a IMRT. Doses entre 75,6 e 79,2 Gy em fracionamento convencional de 1,8 a 2 Gy por fração são recomendadas em pacientes com tumores de baixo risco (33). Em pacientes com tumores de risco intermédio ou elevado, recomendam-se doses até 81,0 Gy e irradiação dos gânglios linfáticos pélvicos.

### 2.6.3. Braquiterapia intersticial

A Braquiterapia Intersticial para o tratamento do carcinoma da próstata é indicada como monoterapia em pacientes com tumores de baixo risco, ou combinada com 40-50 Gy de EBRT em doentes de risco intermédio ou alto (33). Dependendo das fontes utilizadas e, consequentemente da atividade das mesmas, a braquiterapia pode ser de baixa taxa de dose (LDRBT) ou de alta taxa de dose (HDRBT). Para a LDRBT administrada como monoterapia recomenda-se uma prescrição de dose de 145 Gy com Iodo-125 e de 125 Gy com Paládio-103 ou, após 40 a 50 Gy de EBRT, 110 Gy e 90 a 100 Gy, respetivamente. A HDRBT deve ser administrada em 2 frações de 13,5 Gy, como tratamento radical e, combinado com 40 a 50 Gy de EBRT, em regimes de 9,5 a 11,5 Gy em 2 frações, 5,5 a 7,5 Gy em 3 frações ou 4,0 a 6,0 Gy em 4 frações.

### 2.6.4. Vigilância ativa e observação

A NNCN 2014, *Guidelines for Prostate Cancer* (33), distingue entre vigilância ativa e observação. Em ambos os casos prevê-se uma monitorização da doença de 6 em 6 meses, mas a vigilância ativa pressupõe a realização de biopsias. A vigilância ativa é preferencial em pacientes com tumores de baixo risco e esperança de vida inferior a 20 anos e numa eventual progressão da doença poderá ser convertida em tratamento curativo. A observação é opção também em doentes com cancro da próstata de baixo-risco, mas com esperança de vida inferior a 10 anos. Numa eventual progressão da doença, seja por desenvolvimento de sintomas ou alterações no PSA, poderá optar-se por um tratamento paliativo.

Ambos os princípios têm como principal vantagem evitar possíveis efeitos secundários como resultado de uma terapia. No entanto, na vigilância ativa pode falhar uma oportunidade de cura, havendo um maior risco de progressão da doença e/ou metastização. Por outro lado, um tratamento subsequente poderá ser mais complexo com aumento dos efeitos secundários. Da observação pode ocorrer o risco de retenção urinária ou fratura patológica.

### 2.6.5. Hormonoterapia por privação androgénica

A hormonoterapia por privação androgénica (ADT) é normalmente usada quando o cancro se encontra em estadios avançados de desenvolvimento, ajudando no prolongamento da sobrevivência (30). Esta terapia permite a remoção de hormonas ou o

bloqueio da sua acção e bloqueia o crescimento das células cancerígenas. A ADT utilizada no tratamento do cancro da próstata pode incluir agonistas de libertação da hormona luteinizante (LHRH) que impedem os testículos de produzir testosterona e/ou antiandrógenos.

## Capítulo 3 Radioterapia externa e Braquiterapia de baixa taxa de dose no tratamento do cancro da próstata

---

A Radioterapia consiste no tratamento do cancro com radiação ionizante. A radiação pode causar danos letais ao nível celular, sobretudo devido à formação de radicais livres altamente reativos que podem danificar componentes celulares, por exemplo quebrando ligações fosfodiéster do ADN, originando fragmentação do cromossoma, impossibilitando a reprodução da célula. Os efeitos da radiação podem traduzir-se também em mutações pontuais, isto é, alterações químicas radioinduzidas nos nucleótidos, que podem não afetar a integridade da estrutura básica. Quanto mais elevada a dose, maior a probabilidade de morte celular.

No tratamento do cancro da próstata, são utilizados dois tipos de Radioterapia: Radioterapia Externa (EBRT) e Braquiterapia Intersticial. A EBRT utiliza radiação de alta energia proveniente de um feixe externo. Este feixe começou por ser administrado por unidades de 60-Co (raios- $\gamma$ ) que têm vindo a ser substituídas pelo acelerador linear de eletrões (LINAC). Este último permite a seleção de diversas energias de eletrões e fótons (raios-X), adequando-se a energia ao tipo de tratamento. As técnicas mais utilizadas de EBRT para o tratamento do cancro da próstata são a 3D-CRT e a IMRT. A 3D-CRT permite uma conformação geométrica do feixe ao volume-alvo. A IMRT, para além da conformação geométrica, permite a modelação da intensidade da fluência ao longo da conformação geométrica através de uma otimização computacional de forma a atingir determinados objetivos dosimétricos e clínicos.

A Braquiterapia (BT) consiste no tratamento mediante fontes radioativas encapsuladas colocadas nos tecidos em tratamento, quer em contacto (BT superficial), quer no interior de cavidades (BT endocavitária), ou inseridos nos volumes a tratar (BT intersticial). Esta última é a técnica utilizada para o tratamento do cancro da próstata. Ao contrário da EBRT, a dose em redor do implante decai rapidamente, irradiando menos os tecidos são circundantes. A distribuição de dose é, no entanto, mais heterogénea que a administrada com EBRT. Dependendo da intensidade das fontes que se utilizam, a BT pode ser de Baixa Taxa (LDRBT) ou de Alta Taxa (HDRBT). Dado que este trabalho é realizado para fontes de LDRBT, esta modalidade será aprofundada no seguimento.

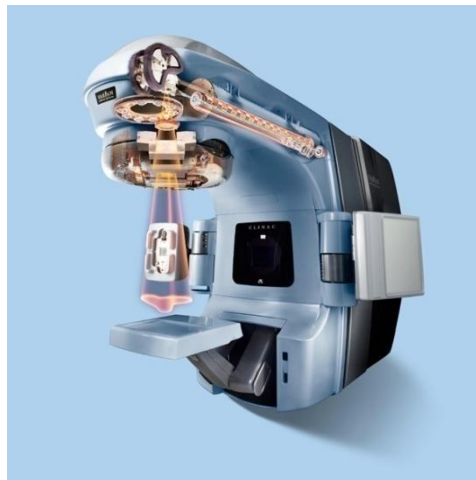
### 3.1. Radioterapia externa

A EBRT é normalmente administrada através de um LINAC. Nesta secção abordar-se-à a forma de produção da radiação do LINAC, assim como os seus principais componentes que permitem obter o modo de irradiação e forma do feixe pretendidos. Para a caracterização e controlo de qualidade do feixe, consideram-se alguns parâmetros dosimétricos, tais como a *percentagem de dose em profundidade (PDD)*, *perfis de dose* e *fatores de output*. A planificação do tratamento é realizada com recurso a um *Sistema*

de *Planeamento* (TPS), onde se definem os volumes a irradiar (volumes-alvo) e os volumes a proteger (órgãos de risco) através dos dados anatómicos da *Tomografia Computorizada*. É também aqui que se definem as condições do feixe de radiação para cada paciente e se avaliam as distribuições de dose segundo normas internacionais.

### 3.1.1. Acelerador linear

O LINAC é o principal meio gerador de feixes de megavoltagem (Figura 3.1). O feixe de eletrões produzido no LINAC pode ser convertido em raios-X ou utilizado diretamente no tratamento do paciente. Os eletrões ganham energia por interação com um campo eletromagnético de radiofrequência sincronizado. Uma guia de ondas, tubo cilíndrico contendo uma série de deflectores circulares, permite a aceleração dos eletrões. O canhão de eletrões injecta-os na guia em sincronismo com o pulso das microondas. A propagação das microondas aumenta na primeira parte do tubo de aceleração até alcançar uma velocidade próxima da velocidade da luz. O feixe é depois deflectido por um conjunto de magnetos até cerca de 90°, de forma a que o feixe possa ser administrado ao paciente a partir de um qualquer ângulo.



**Figura 3.1 Acelerador linear clinac fabricado pela Varian Medical Systems**  
([www.varian.com/euen/oncology/radiation\\_oncology/clinac/](http://www.varian.com/euen/oncology/radiation_oncology/clinac/)).

Os feixes de eletrões gerados têm, normalmente, energia acima dos 4 MeV e são utilizados para o tratamento de tumores superficiais. O feixe original passa por uma folha de dispersão de forma a expandir os eletrões, sendo depois colimados de forma a garantir a dimensão de campo pretendida à superfície do paciente.

Em modo de fótons, os eletrões interceptam um alvo com material de elevado número atómico, normalmente tungsténio, e a sua perda de energia é convertida em radiação de *bremsstrahlung*. Dado que esta radiação é direccionada para a frente, é necessário introduzir um filtro aplanador no feixe. Este filtro, com uma forma

aproximadamente cônica, compensa a falta de dose nas extremidades do campo, tornando o feixe plano.

Em modo de fótons, de forma a garantir que só a parte necessária do paciente é irradiada, o LINAC possui três tipos de colimadores:

- Colimadores primários;
- Colimadores secundários;
- Colimadores multilâminas (MLC).

O colimador primário tem uma forma circular e situa-se próximo da fonte, limitando o feixe numa forma circular e garantindo taxas de dose muito baixas longe das extremidades do campo de radiação. Os colimadores secundários são blocos de chumbo de face plana que se movem em arco, garantindo que a face do bloco se encontra alinhada com a borda de divergência do feixe. Estes colimadores permitem a obtenção de campos de radiação quadrados ou rectangulares. Convencionalmente, os colimadores secundários são designados por X1, X2, Y1 e Y2, sendo que, com a *Gantry* a 0°, Y2 se situa do lado da *Gantry* e, X2, do lado direito (34). O MLC consiste num sistema de pares de lâminas, que se podem mover independentemente, permitindo que qualquer forma de feixe possa ser produzida, limitada somente pela largura das lâminas.

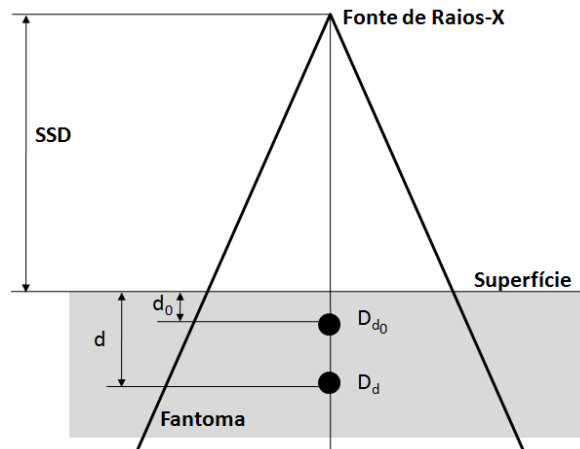
### 3.1.2. Parâmetros dosimétricos

Apresentam-se em seguida alguns dos parâmetros dosimétricos medidos clinicamente durante a fase de aceitação do LINAC e aquisições de dados para o TPS. Estes parâmetros devem depois ser verificados com regularidade durante a utilização clínica do equipamento de modo a avaliar a sua constância. As medidas são normalmente realizadas em fantoma de água com recurso a câmaras de ionização. Os fantasmas de água são ideais para a realização de distribuições de dose que variam no espaço e para geometrias fixas da fonte em relação ao fantoma (35). As câmaras de ionização apresentam uma boa estabilidade de longo prazo, alta sensibilidade e pouca dependência de energia em resposta aos feixes de fótons.

#### 3.1.2.1. Percentagem de dose em profundidade

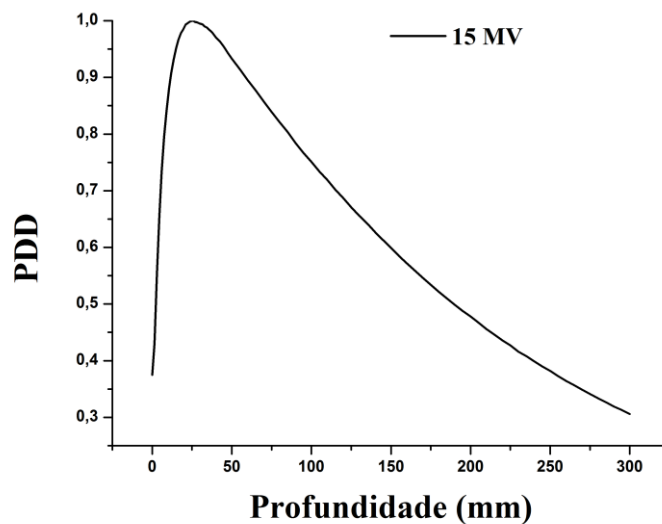
A *percentagem de dose em profundidade* (PDD) refere-se à variação de dose com a profundidade no eixo central (CAX). Especificamente esta expressa, em percentagem, o quociente entre a dose absorvida no CAX à profundidade  $d$  e a dose absorvida num dado ponto de referência  $d_0$  (Figura 3.2):

$$PDD = \frac{D_d}{D_{d_0}} \cdot 100(\%) \quad (3.1)$$



**Figura 3.2** Representação esquemática a ilustrar a percentagem de dose em profundidade (PDD), onde  $d$  é qualquer profundidade e  $d_0$  a profundidade de referência, normalmente o  $d_{max}$ .

O PDD depende de vários fatores, tais como as distâncias  $d$  e  $d_0$ , a dimensão de campo, a distância fonte-superfície (SSD) e a energia do feixe de radiação ou *qualidade* (Q). O PDD do feixe de fótons aumenta com o aumento da energia, SSD e dimensão de campo. Um exemplo de um PDD clínico medido com energia de fótons de 15 MV, SSD de 100 cm e dimensão de campo de 10 cm x 10 cm é mostrado na Figura 3.3.



**Figura 3.3** Exemplo de uma curva de percentagem de dose em profundidade (PDD) medida em fantoma de água para energia de fótons 15 MV, com SSD de 100 cm e dimensão de campo de 10 cm x 10 cm, normalizada para o  $d_{max}$ .



### 3.1.2.2. Qualidade do feixe de fótons

Para os feixes de fótons de alta energia, a *qualidade* (Q) do feixe é especificada pela razão tecido-fantoma,  $TPR_{20,10}$  (36). A  $TPR_{20,10}$  é uma função do  $PDD_{20,10}$ , isto é, o quociente entre as dose medidas às profundidades de 20 e 10 cm para um campo de 10 cm x 10 cm definido à superfície do fantoma com uma SSD de 100 cm:

$$TPR_{20,10} = 1,2661 \cdot PDD_{20,10} - 0,0595 \quad (3.2)$$

O  $TPR_{20,10}$  é independente da contaminação eletrónica do feixe incidente.

### 3.1.2.3. Perfis de dose

Um *perfil de dose* é uma representação da dose num volume irradiado como função da posição espacial ao longo de uma linha (Figura 3.4). A partir do perfil de dose é possível tirar informação sobre a simetria e homogeneidade do feixe, assim como da penumbra. Os dados são apresentados como doses normalizadas à dose no CAX.

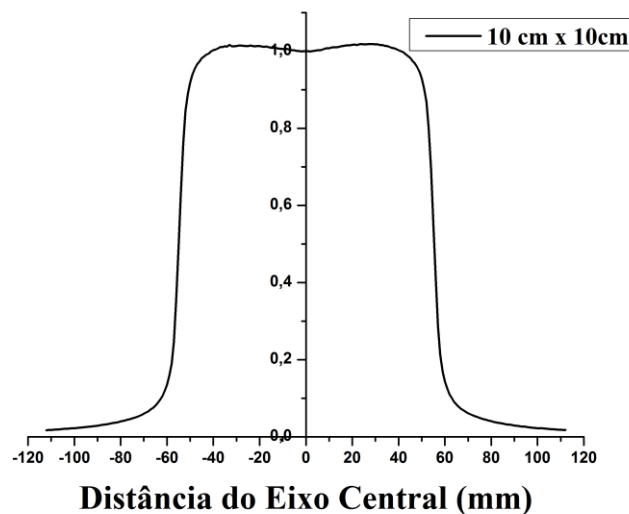


Figura 3.4 Exemplo de um perfil de dose medido em fantoma de água para a energia de fótons 15 MV, SSD de 100 cm e dimensão de campo de 10 cm x 10 cm, normalizada para a dose no eixo central.

Os perfis podem ser medidos em ar ou em fantoma de água a diversas profundidades. As medições em ar só têm em conta as variações da intensidade do feixe primário, ao passo que as medições em água apresentam o efeito da dispersão no fantoma.

### 3.1.2.4. Fatores de output

O *fator de output* ( $S_{c,p}$ ) para um dado campo é definido como a razão entre a taxa de dose à profundidade do máximo de dose ( $d_{max}$ ) para uma dada dimensão de

campo e a taxa de dose ao  $d_{max}$  para a dimensão de campo de referência (10 cm x 10 cm). O  $S_{c,p}$  varia com a dimensão de campo devido a dois fenómenos: 1) Com a abertura dos colimadores secundários, a dose primária no  $d_{max}$  no eixo central por unidade de monitor aumenta, como resultado de um maior número de fótons primários dispersos no filtro aplanador; 2) A dose dispersa no  $d_{max}$  aumenta por unidade da dose primária, dado que o volume de dispersão irradiado pelos fótons primários aumenta com o aumento da abertura dos colimadores secundários (dimensão de campo). Desta forma, o  $S_{c,p}$  depende de dois fatores, o fator de dispersão do colimador ( $S_c$ ), função da abertura do colimador, e o fator de dispersão do fantoma ( $S_p$ ), função da dimensão de campo efetiva irradiada à distância de tratamento (37):

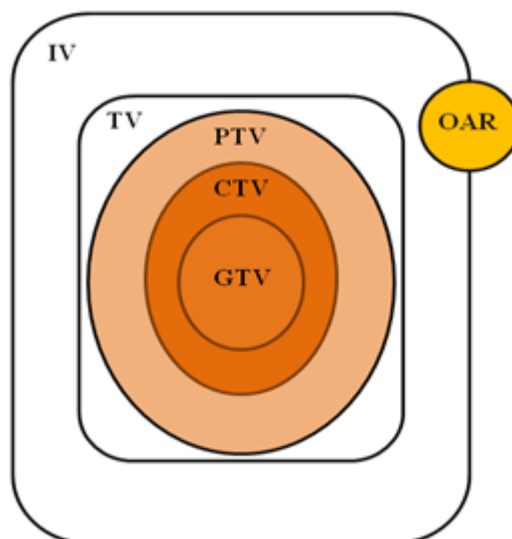
$$S_{c,p} = S_c \cdot S_p \quad (3.3)$$

### 3.1.3. Sistema de planimetria

Um TPS computadorizado permite a planificação do tratamento de RT para cada paciente. Este permite a importação de imagens de tomografia computadorizada onde são delimitados os volumes relevantes para o tratamento e possibilita ainda o registro de imagens de diferentes modalidades. É também aqui que se definem as condições do feixe de tratamento e prescrição de dose. Com base nesta informação e em parâmetros dosimétricos do feixe como os apresentados na secção 3.1.2, sofisticados algoritmos de cálculo prevêm as distribuições de dose do tratamento, permitindo a otimização das mesmas.

#### 3.1.3.1. Definição dos volumes-alvo e órgãos de risco

O relatório 50 da *International Commissioning on Radiation Units and Measurements* (ICRU) (38), e posterior atualização no relatório 60 (39), definem uma terminologia padrão para a descrição dos volumes relevantes para a planificação do tratamento em EBRT. São este o *Gross Tumor Volume* (GTV), *Clinical Target Volume* (CTV), *Planning Target Volume* (PTV), *Treated Volume* (TV), *Irradiated Volume* (IV) e *Órgão de Risco* (OAR), representados na Figura 3.5.



**Figura 3.5** Representação esquemática dos volumes definidos no relatório ICRU 50 (38) mostrando as relações entre os diferentes volumes: GTV - gross tumor volume; CTV - clinical tumor volume; PTV - planning target volume; TV - treated volume; IV - irradiated volume; OAR - órgão de risco.

O GTV representa o tumor ou extensão tumoral visível ou palpável clinicamente e é o volume onde se encontra a maior concentração de células tumorais. Este volume é determinado a partir de métodos imagiológicos.

O CTV é o volume de tecido que engloba o GTV e/ou doença maligna subclínica ou microscópica, que pode ser eliminada. Este volume é tratado de acordo com o objetivo do tratamento (curativo ou paliativo). O CTV é normalmente obtido através de uma margem adicionada concentricamente ao GTV. O envolvimento de gânglios linfáticos pode ser considerado um tipo diferente de CTV.

O PTV é um conceito geométrico, sendo definido para que possam ser escolhidas, do modo mais adequado, as dimensões e disposição relativa dos feixes de tratamento. Deverá ter em conta o efeito global de todas as variações geométricas e imprecisões, de forma a garantir que a dose prescrita é de fato absorvida no CTV e, ao mesmo tempo, que os OARs não recebem uma dose excessiva. É o volume de tratamento que engloba todos os outros volumes e uma margem de tolerância para variações do feixe de radiação e possíveis movimentos do paciente e órgãos internos.

O TV é o volume envolvido por uma determinada isodose, especificada pelo Radio-oncologista como sendo a mais adequada para atingir os objetivos do tratamento (em geral, a isodose dos 95%). O TV não deve ser significativamente maior que o PTV. A utilização de planificações 3D dos tratamentos e a possibilidade de conformação dos campos de tratamentos à forma do PTV asseguram que o TV inclui o PTV com uma estreita margem. No volume tratado, não devem existir variações de dose superiores a -5% e a +7% da dose prescrita no PTV.

O IV é o volume de tecido que recebe uma dose considerada significativa em termos de tolerância dos tecidos sãos. Esta dose pode ser expressa em valores absolutos e/ou relativos à dose especificada no volume alvo. A comparação de diferentes volumes irradiados, correspondendo a diferentes técnicas de tratamento para a mesma situação, permite uma estimativa da qualidade do tratamento, podendo ser usada como parte de um processo de otimização.

Os OARs são tecidos sãos, cuja sensibilidade à radiação pode influenciar significativamente o planeamento e/ou prescrição da dose. São órgãos adjacentes à zona a irradiar e que devem ser protegidos, pois a sua funcionalidade pode ser comprometida quando ultrapassado o limite de dose de tolerância.

Para o tratamento do cancro da próstata com EBRT, o CTV é definido como a próstata e vesículas seminais (22). O PTV define-se como uma margem em relação ao CTV, tendo em conta incertezas físicas como a reprodutibilidade do *setup* e movimentos internos dos órgãos. Os principais OARs a ter em conta são o reto, a bexiga e as cabeças dos fêmures. Muitos órgãos de risco têm uma dose de tolerância definida à qual pode ser esperado um dado nível de morbilidade tardia. Esta informação encontra-se resumida por Emami *et al.* (40) e, mais recentemente, na *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) (41). As doses de tolerância para o reto e bexiga, para tratamentos de 3D-CRT segundo o QUANTEC e respetivas taxas de ocorrência de morbilidade encontram-se resumidas na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1 Recomendações de limites de dose para o reto e bexiga no tratamento do cancro da próstata com 3D-CRT (41).**

Órgão	Endpoint	Parâmetro Dose(Gy)/Volume(%)	Taxa de ocorrência(%)
<b>Reto</b>	Grau $\geq 2$ toxicidade rectal tardia	V50 <50%	<15
	Grau $\geq 3$ toxicidade rectal tardia		<10
	Grau $\geq 2$ toxicidade rectal tardia	V60 <35%	<15
	Grau $\geq 3$ toxicidade rectal tardia		<10
	Grau $\geq 2$ toxicidade rectal tardia	V65 <25%	<15
	Grau $\geq 3$ toxicidade rectal tardia		<10
	Grau $\geq 2$ toxicidade rectal tardia	V70 <20%	<15
	Grau $\geq 3$ toxicidade rectal tardia		<10
	Grau $\geq 2$ toxicidade rectal tardia	V75 <15%	<15
	Grau $\geq 3$ toxicidade rectal tardia		<10
<b>Bexiga</b>	Grau $\geq 3$ RTOG tardia <sup>a</sup>	V65 $\leq 50\%$	
		V70 $\leq 35\%$	
		V75 $\leq 25\%$	
		V80 $\leq 15\%$	

<sup>a</sup>Baseado nas recomendações do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0415

### 3.1.3.2. Aquisição de dados do paciente

A aquisição de dados do paciente é a primeira etapa do processo de planificação do tratamento, sendo necessária para:

- Identificação da posição e extensão dos volume-alvo e OAR;
- Aquisição dos dados anatómicos que permitem efetuar o cálculo de distribuição de dose;
- Aquisição da informação necessária para o correto posicionamento do paciente.

Para a planificação do tratamento com 3D-CRT é perentória a realização de uma tomografia computadorizada com o paciente na posição do tratamento da EBRT. A imagem de tomografia computadorizada, para além de proporcionar um bom contraste nos tecidos moles e um excelente contraste nas estruturas ósseas, fornece uma representação indireta das densidades eletrónicas dos vários tecidos. Desta forma, e dado que a radiação de megavoltagem interage com os tecidos predominantemente de acordo com a densidade eletrónica (dispersão de Compton), os dados da tomografia computadorizada são usados diretamente para os cálculos de dose absorvida. A informação dos pixéis é expressa em Unidades de Hounsfield (HU), onde um valor de -1000 é atribuído ao ar e zero à água. O aparelho de tomografia computadorizada é então calibrado de forma a medir a relação entre as densidades eletrónicas dos tecidos e as HUs.

### 3.1.3.3. Dosimetria clínica

Após aquisição, as imagens de tomografia computadorizada em formato DICOM são enviadas para o TPS e associadas ao paciente. No TPS, o contorno externo do doente é obtido através de uma técnica de deteção de bordas e são identificados os contornos dos volumes-alvo e OARs nas secções transversais das imagens. Com base nesta informação, o TPS realiza uma reconstrução virtual 3D do paciente que será usada na planificação do tratamento.

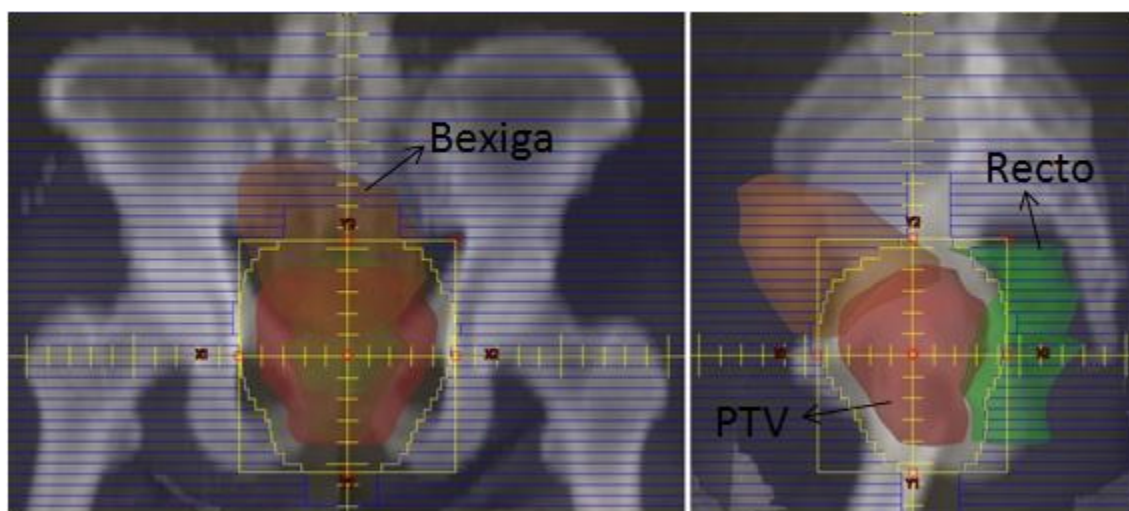
Durante a planificação do tratamento é necessário definir alguns parâmetros, tais como:

- Modalidade do feixe;
- Energia do feixe;
- Direção do feixe;
- Forma do feixe.

As modalidades de feixe normalmente disponíveis nos departamentos de EBRT são fótons ou eletrões. A escolha é realizada com base na profundidade do tumor pelo que, para o caso da próstata, se utilizam, normalmente, energias de fótons superiores ou iguais a 15 MV. A escolha das direções dos feixes são definidas individualmente para

cada paciente, dependendo da localização tumoral e dos OARs circundantes. No caso do carcinoma da próstata, para a irradiação do PTV da próstata, incluindo ou não as vesículas seminais, é comum utilizar quatro, cinco seis campos de tratamento coplanares (42, 43).

A forma do feixe é definida ajustando-se, através do TPS, a posição dos colimadores secundários e do MLC ao PTV. Uma representação útil e complementar à visualização através das secções transversais é o *beam's-eye-view* (BEV) (44). Este é gerado tomando-se um plano perpendicular à direcção do feixe e mostrando as projecções das estruturas relativamente à forma do feixe (Figura 3.6).



**Figura 3.6** Exemplo de BEV anterior (lado esquerdo) e lateral (lado direito). A vermelho destaca-se o PTV de uma próstata ao qual se conformaram o MLC (lâminas a azul) e os colimadores secundários (limites do campo a amarelo). Visualizam-se ainda a bexiga e o reto reconstruídos a partir da delimitação das secções transversais das imagens de tomografia computadorizada.

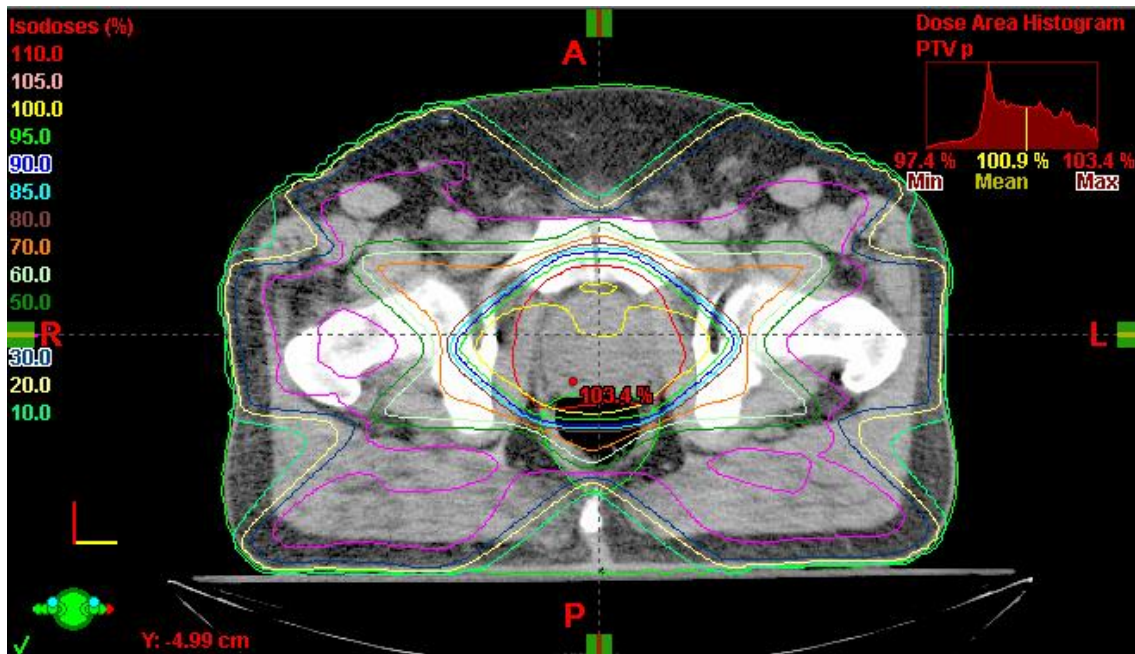
#### 3.1.3.4. Avaliação da dose

Idealmente, o tratamento de EBRT deve fornecer uma distribuição de dose uniforme ao volume-alvo (por exemplo entre 95% e 107% da dose prescrita (38)), poupando ao máximo os tecidos sãos. Há duas formas principais de avaliar a distribuição de dose num plano de EBRT: curvas ou superfícies de isodose (Figura 3.7) e histogramas dose-volume (DVH) (Figura 3.8).

Num dado plano 2D, como por exemplo nas secções transversais das imagens de tomografia computadorizada, as curvas de isodose representam linhas de igual dose (Figura 3.7). Num plano de tratamento 3D, estas isodoses também podem ser visualizadas como superfícies de igual dose. Tanto as curvas, como as superfícies, podem ser mostradas em dose absoluta ou expressas como percentagem de uma dose de referência (dose relativa). Apesar de ser possível a visualização da distribuição de dose em termos da dose total de tratamento prescrita, é sempre aconselhável normalizar a

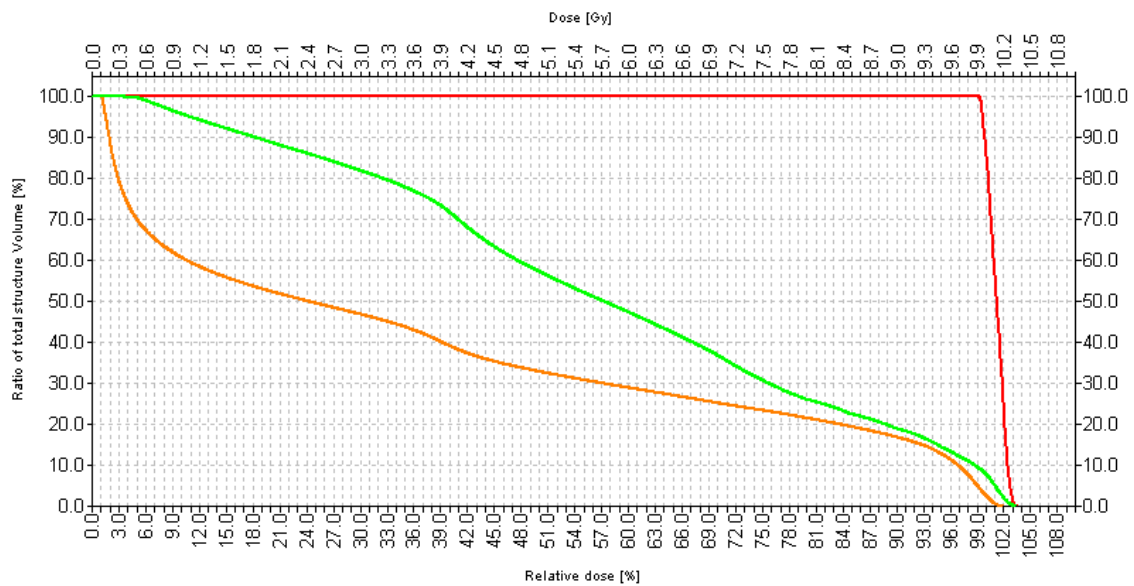


dose para os 100% num dado ponto (ponto de referência ICRU) (38), normalmente definido no centro geométrico do volume-alvo.



**Figura 3.7** Secção de imagem de tomografia computadorizada pélvica com sobreimpressão da delimitação do PTV da próstata, reto e visualização das curvas de isodose em dose relativa. A distribuição foi obtida com seis campo de tratamento: dois oblíquos anteriores, dois laterais e dois oblíquos posteriores.

Um DVH corresponde a uma representação gráfica da distribuição da dose de radiação num dado volume de interesse, quer seja um volume-alvo ou um tecido são. Este pode ser apresentado sob a forma de DVH diferencial (dDVH) ou cumulativo (cDVH). O dDVH é expresso como a soma dos elementos de volume que recebem uma dose num dado intervalo em função dos intervalos de dose igualmente espaçados. O cDVH é utilizado com mais frequência e expressa a quantidade de volume de uma estrutura que recebe uma quantidade de dose igual ou superior a uma dada dose em função da dose. Exemplo de cDVH para um plano de tratamento de um carcinoma da próstata é apresentado na Figura 3.8 para o PTV, reto e bexiga. Apesar de não conterem informação sobre a distribuição espacial da dose, os DVHs são muito úteis para comparação de diversos planos de tratamento num único gráfico. Para um PTV, os DVHs devem mostrar uma dose altamente uniforme ao longo do volume, pelo que a sua forma no cDVH deve-se aproximar a uma função degrau com um declive abrupto na posição da dose prescrita. Nos OARs, o cDVH deve apresentar uma forma côncava. É a partir do cDVH que se obtêm as informações acerca das doses de tolerâncias para os OARs (Tabela 3.1).



**Figura 3.8** Histograma dose-volume (DVH) obtido com a irradiação do PTV da próstata da Figura 3.7 Curvas: vermelho - PTV; verde - reto; cor-de-laranja: bexiga.

### 3.2. Braquiterapia de baixa taxa de dose

A LDRBT é uma área em clara expansão no que diz respeito ao tratamento do adenocarcinoma da próstata em estadios precoces, quando o tumor ainda se encontra confinado à glândula. Uma das principais fontes utilizadas como sementes são as de Iodo-125 (45-47). As sementes são distribuídas pela próstata utilizando agulhas guiadas por ultrassons. O posicionamento das sementes pode ser planeado antes do tratamento ou em tempo real com base num padrão pré-definido.

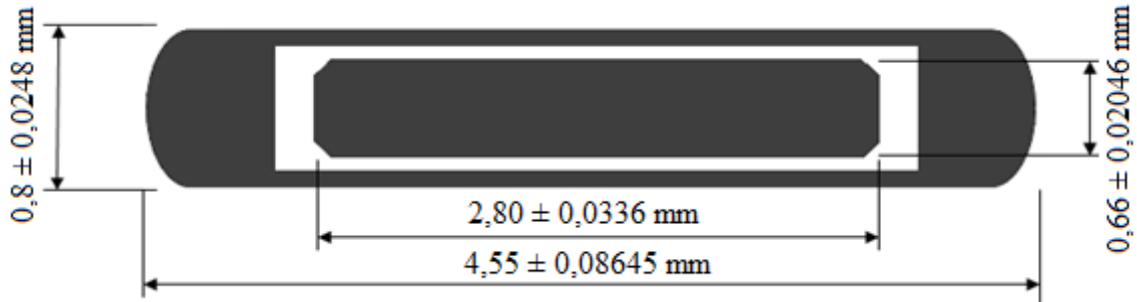
#### 3.2.1. Fontes utilizadas

Para o tratamento do adenocarcinoma da próstata com LDRBT utilizam-se, essencialmente, dois tipos de fonte: Iodo-125 e Paládio-103. Na realização deste trabalho, optou-se pelo estudo das sementes de Iodo-125, por serem as mais utilizadas. As fontes de Iodo-125 apresentam um tempo de meia vida de, aproximadamente, 60 dias, e emitem raios-X característicos de 27,4 e 31,0 keV e radiação  $\gamma$  de 35,5 keV (48). Estas fontes são utilizadas para a BT intersticial sob a forma de pequenas sementes (fontes seladas).

São muitas as geometrias de sementes comercializadas (49, 50), incluindo o modelo 6711 da Amersham (General Electric Healthcare). A geometria desta semente foi estudada e descrita por Dolan *et al.* (51) (Figura 3.9), consistindo numa mistura de brometo de argônio (AgBr) e iodeto de argônio (AgI) à razão molecular 1,5:1 e densidade  $6,2 \text{ g.cm}^{-3}$  revestida num cilindro de prata com 2,8 mm de comprimento e 0,5 mm de diâmetro. A espessura da camada radioativa varia entre  $1,0 \mu\text{m}$  e  $2,5 \mu\text{m}$ . Os extremos do cilindro de prata são secções cónicas biseladas a  $45^\circ$  e superfícies de 0,35 mm de diâmetro. O cilindro de prata encontra-se envolvido por uma cápsula de titânio de 4,5



mm de comprimento, um diâmetro externo de 4,55 mm, 0,375 mm de espessura de solda nas extremidades e paredes de 0,07 mm.



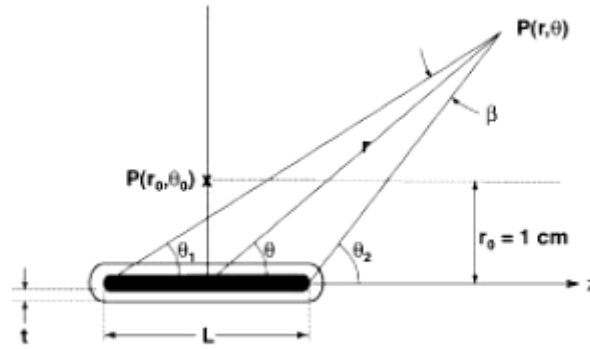
**Figura 3.9** Representação esquemática da semente de Iodo-125, modelo 6711 Amersham. A semente apresenta geometria cilíndrica em redor do seu eixo longitudinal. No interior encontra-se um cilindro de prata revestido pelo Iodo-125. Representam-se as incertezas associadas à construção das sementes determinadas por Dolan *et al.* (51).

### 3.2.2. Cálculo de dose

Para facilitar o cálculo de dose em LDRBT, o Task Group No. 43 da *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) (TG43) (49) e a posterior atualização (TG43U1) (50), recomendam um formalismo para o cálculo de dose das fontes radioativas. Os parâmetros dosimétricos especificados pelo TG43 permitem a obtenção de tabelas de dose absorvida em água em redor de uma semente a ser utilizado nos TPS, dividindo a taxa de dose nas componentes: geometria, atenuação e dispersão e anisotropia. O cálculo de dose do TPS tem por base interpolações sobre estas tabelas. De acordo com este formalismo, a taxa de dose 2D em água é definida por:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta) \quad (3.4)$$

onde  $r$  denota a distância em centímetros do centro da fonte ao ponto de interesse e  $\theta$  é o ângulo polar que identifica o ponto de interesse,  $P(r, \theta)$ , relativo ao eixo longitudinal da fonte. O ponto  $P(r_0, \theta_0) = P(1 \text{ cm}, 90^\circ)$  é o ponto de referência no plano transversal da fonte (Figura 3.10).



**Figura 3.10** Sistema de coordenadas usado no cálculo dosimétrico em fontes de braquiterapia baixa taxa de dose (50).

$S_k$  é a taxa de dose de referência *kerma*-ar em unidades de  $U$ , onde  $U=1\mu\text{Gym}^2\text{h}^{-1}$ , e é definido como a taxa de *kerma*-ar,  $K_\delta(d)$ , em vácuo devida a fotões com energia superior a  $\delta$  à distância  $d$  multiplicada por  $d^2$ :

$$S_k = \dot{K}_\delta(d) \cdot d^2 \quad (3.5)$$

A constante de taxa de dose,  $\Lambda$ , é então dada pela razão entre a taxa de dose no ponto de referência em água e  $S_k$ , em unidades de  $\text{cm}^{-2}$ :

$$\Lambda = \frac{\dot{D}(r_0, \theta_0)}{S_k} \quad (3.6)$$

A Tabela 3.2 apresenta valores de  $\Lambda$  publicados para as fontes 6711 da Amersham (General Electric Healthcare), obtidos tanto por métodos experimentais, como por simulações de MC. O valor consensual é aquele recomendado pelo protocolo TG43U1 e corresponde a uma média de valores da literatura.

**Tabela 3.2** Constante de taxa de dose,  $\Lambda$ , publicada para a fonte de Iodo-125 6711 (Amersham General Electric Healthcare).

Autor	Método	Biblioteca de secções eficazes	Meio de medida	$\Lambda$ (cGyh <sup>-1</sup> U <sup>-1</sup> )
Williamson (1991) (52)	MC	DCL-99	Água líquida	0.978 <sup>a</sup>
Mainegra <i>et al.</i> (1998) (53)	MC	DCL-136	Água líquida	0.990 <sup>a</sup>
Dolan <i>et al.</i> (2006) (51)	MC	DL-146	Água líquida	0.942
Taylor e Rogers (2008) (54)	MC	XCOM	Água líquida	0.924
Rivard (2009) (55)	MC	EPDL97	Água líquida	0.904
Nath <i>et al.</i> (1990) (56)	TLD	N/A	Água sólida	0.948 <sup>a</sup>
Chiu-Tsao <i>et al.</i> (1990) (57)	TLD	N/A	Água sólida	0.951 <sup>a</sup>
Luxton (1994) (58)	TLD	N/A	Água sólida com correção para água líquida	0.979 <sup>a</sup>
Dolan <i>et al.</i> (2006) (51)	TLD	N/A	PMMA com correção para água líquida	0.971
Chen e Nath (2010) (59)	Espectometria de fotões	N/A	Ar com correção para água líquida na conversão do espectro de energia na constante de taxa de dose	0.960
Valor consensual (50)		N/A		0.965

<sup>a</sup>Valor original corrigido por um fator multiplicativo de 1,115 para o padrão NIST *Wide Angle Free Air Chamber* (60)

$G_L(r, \theta)$  é a aproximação linear da fonte (denotada pelo subscripto  $L$ , de forma a distinguir da aproximação pontual) da função geométrica, a qual fornece uma correção da lei do inverso do quadrado da distância da distribuição espacial da radioatividade dentro da fonte. Para a aproximação linear da fonte,  $G_L(r, \theta)$  é dada por:

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{L \cdot r \cdot \sin(\theta)} & \text{se } \theta \neq 0^\circ \\ \left(r^2 - L^2/4\right)^{-1} & \text{se } \theta = 0^\circ \end{cases} \quad (3.7)$$

A função de dose radial,  $g_L(r)$ , tem em conta o *fall-off* da taxa de dose no plano transversal em água devido à dispersão e atenuação dos fotões. Define-se como:

$$g_L(r) = \frac{D(r, \theta_0) \cdot G(r_0, \theta_0)}{D(r_0, \theta_0) \cdot G(r, \theta_0)} \quad (3.8)$$

A função de anisotropia 2D descreve a variação em dose como função do ângulo polar relativo ao plano transversal e é definida por:

$$F(r, \theta) = \frac{D(r, \theta) \cdot G(r, \theta_0)}{D(r, \theta_0) \cdot G(r, \theta)} \quad (3.9)$$

A dependência em  $\theta$  pode ser retirada considerando-se uma aproximação pontual. A função de anisotropia 1D,  $\phi_{an}(r)$ , é definida como a razão entre a média das taxas de dose ao longo do ângulo sólido e a taxa de dose à mesma distância  $r$  no plano transversal:

$$\phi_{an}(r) = \frac{\int_0^{180^\circ} D(r, \theta) \sin \theta d\theta}{2D(r, \theta_0)} \quad (3.10)$$

Existem algumas limitações num formalismo com base em cálculos em água, como o apresentado no ponto anterior. A precisão do cálculo em BT é altamente dependente das condições de dispersão e secções eficazes do efeito fotoelétrico em relação à água. Para fontes de baixa energia, como é o caso do Iodo-125, o efeito fotoelétrico predomina e, diferenças nos coeficientes de absorção mássico entre a água e outros tecidos podem resultar em diferenças significativas nas distribuições de dose. Por outro lado, fatores como a influência das heterogeneidades dos tecido e aplicadores, atenuação inter-sementes ou dimensões finitas do paciente podem alterar significativamente a dose absorvida no TPS (61).

Diversos estudos têm vindo a demonstrar estas incertezas. Chibani *et al.* (62) investigaram o efeito da anisotropia e atenuação inter-sementes para implantes de próstata com Iodo-125 e Paládio-103 utilizando técnicas de MC para dois implantes idealizados e dois implantes reais. A diferença absoluta entre as simulações de MC completas e as de *kernel* de dose de superposição de fonte pontual foi de 7,4% para o modelo idealizado e 6,1% para o clínico para fontes de Iodo-125. Carrier *et al.* (63) encontraram desvios de 6,8% para o parâmetro  $D_{90}$  (dose em 90% do volume-alvo) ao compararem uma técnica clínica com uma simulação completa de MC, dos quais 4,3% foram devidos à atenuação inter-sementes e 2,5% à composição do tecido. Hanada *et al.* (64) compararam os parâmetros dosimétricos  $A$  e  $g_L(r)$  do formalismo TG43U1 utilizando simulações de MC para água e tecido prostático. A comparação do  $D_{90}$  para a próstata mostrou uma subestimação da dose em 1,7% para o tecido prostático em relação à água. Outros estudos com base em tomografia computadorizada comparando fantasmas de água homogéneos com fantasmas heterogéneos revelaram uma subestimação de 2,8 Gy no  $D_{90}$  (65) e um decréscimo de 5,6% no volume de tecido irradiado (66). De modo a ultrapassar estas questões, estão agora disponíveis novos algoritmos de cálculo de dose que têm em conta correcções de heterogeneidades: *Model-based dose calculation algorithms* (MBDCA) (61).

### 3.2.3. Sistemas dosimétricos em braquiterapia intersticial

Um implante intersticial permite administrar uma elevada dose ao tumor, poupando as estruturas sãs e os OARs. No entanto, ao contrário da EBRT, a BT leva a uma distribuição de dose muito heterogénea, dadas as regiões de altas doses na proximidade das sementes e de doses mais baixas entre elas. Como as altas doses se encontram, normalmente, dentro do volume-alvo, estas não são clinicamente relevantes. De forma a assegurar uma cobertura adequada do tumor e poupar os OARs, os Sistemas de Dosimetria baseiam-se na dose mínima dentro do volume. Um sistema de dosimetria tem duas finalidades: fornecer regras de colocação, e distribuição e tipo de fontes radioativas e, por outro lado, regras de cálculo dosimétrico que permitam obter uma distribuição de dose o mais homogénea possível em todo o volume irradiado. São vários os sistemas de dosimetria que se têm vindo a desenvolver para a BT Intersticial.

#### 3.2.3.1. Sistema de Manchester e Sistema de Quimby

Paterson e Parker (67, 68), nos anos 30 do século XX desenvolveram o primeiro sistema dosimétrico em braquiterapia intersticial para a utilização de fontes de Radio-226, chamado *Sistema de Manchester*. Este sistema fornece uma série de regras respeitantes à distribuição de dose e colocação das sementes de modo a conseguir-se a homogeneidade da dose desejada e tabelas de doses para estes implantes ideais. Em implantes de um só plano, a uniformidade da dose prevê-se para um plano situado a 0,5 cm do plano implantado. Para tal, as doses máxima e mínima não devem diferir mais de 10% da dose predefinida determinadas pelas tabelas de Paterson-Parker.

Mais tarde, Edith Quimby, desenvolveu o *Sistema de Quimby* (69), estabelecendo também regras de implantação para fontes de rádio. Este baseia-se numa distribuição uniforme de fontes de igual atividade. Como resultado, esta distribuição uniforme das sementes apresenta uma região de doses mais elevadas na zona central do tratamento. Para os implantes num só plano, as tabelas de Quimby fornecem os miligramas/hora necessários para produzir 1000 Rad no centro dos planos de tratamento até uma distância de 3 cm no plano do implante. A dose prescrita é, assim, a dose máxima no plano de tratamento ou, para implantes em volume, a dose mínima dentro do volume implantado.

Estes sistemas de dosimetria mais antigos estão previstos para fontes de Radio-226, mas foram entretanto abandonados dada a substituição do radium por outros emissores  $\gamma$ , mais controláveis do ponto de vista da radioproteção e com diferentes formas, às quais os sistemas antigos não se podiam aplicar. Por outro lado, a utilização do Sistema Internacional de unidades em Radiologia e a introdução dos computadores na rotina para o cálculo das distribuições de dose, levou ao desenvolvimento de novos sistemas de dosimetria, como o Sistema de Paris.

### 3.2.3.2. Sistema de Paris

O Sistema de Paris foi desenvolvido para fios flexíveis de Iridio-192 (70) e atua como a base de aplicação para implantes padrão (Figura 3.11). Baseia-se nos seguintes princípios:

- As linhas ativas devem ser paralelas e retilíneas;
- As fontes devem ser posicionadas de forma equidistante dentro de um implante, mas a separação inter-fontes pode variar de um implante para outro;
- A atividade linear de cada fonte deve ser uniforme e idêntica;
- Cada fonte deve estender-se para além dos limites do volume-alvo de modo a que a dose calculada como a dose de referência alcance todo o volume;
- O plano através dos pontos médios das fontes devem apresentar ângulos retos em relação ao eixo de cada fonte;
- Para implantes em volume, a distribuição produzida na secção transversal através do plano central deve formar um triângulo equilátero ou um quadrado;
- A atividade máxima em cada implante de Iridio-192 não deve ultrapassar os 5,5 Bq.

A distribuição de dose é definida no plano central de aplicação, ou seja, no plano perpendicular às fontes. A *taxa de dose base* (BDR) fornece uma medida da taxa de dose no centro do volume-alvo e corresponde à média aritmética da taxa de dose dos pontos de dose mínima entre um par ou um grupo de fontes (Figura 3.11). Esta depende da geometria do implante, da taxa de kerma linear das fontes e da natureza do radioisótopo.

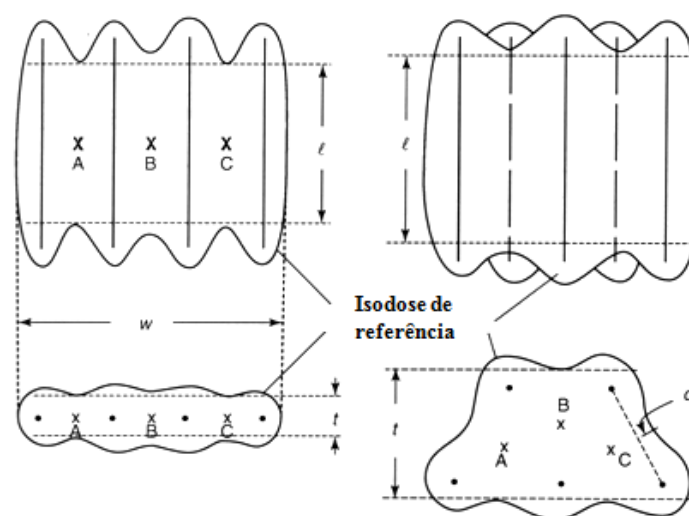


Figura 3.11 Posição dos pontos basais no sistema de paris, isodose de referência e dimensões do volume definidos para um plano simples e para um plano duplo (adaptado de (35)).

A *taxa de dose de referência* (RDR) é usada como base para a prescrição de dose e é definida como os 85% da BDR. A superfície desta isodose de referência deve englobar todo o volume-alvo, sendo o volume incluído dentro da isodose de referência dos 85% designado por *volume de tratamento*. Definem-se ainda como *mancha de sobredosagem* a zona em redor das linhas radiativas que recebe uma dose igual ou superior ao dobro da RDR e *volume irradiado* aquele que se encontra limitado por uma superfície de isodoses compreendida entre os 30 e os 70% da RDR.

#### 3.2.4. Recomendações ICRU para dosimetria em braquiterapia intersticial

As recomendações para dosimetria em BT Intersticial da ICRU estão incluídas no relatório 58 de 1997 (71). Os conceitos gerais são semelhantes aos do Sistema de Paris, mas expressos em termos dos volumes-alvo definidos pelo ICRU 50 (38).

Em BT intersticial o PTV corresponde ao CTV. O TV é definido como o volume englobado por uma determinada superfície de isodose definida pelo Radio-oncologista e que representa a *Minimum Target Dose* (MTD) ou a dose mínima no volume-alvo. O documento define ainda a *Mean Central Dose* (MCD), que é equivalente à BDR do Sistema de Paris, correspondendo à média aritmética dos mínimos locais entre fontes no plano central do implante.

Para além dos já referidos, há ainda dois volumes a ter em consideração em BT Intersticial: *High Dose Volumes* (HDV) e *Low Dose Volumes* (LDV). O primeiro refere-se ao volume de tecido englobado pelas altas doses em redor das fontes individuais e, desta forma, pela isodose dos 150% da MCD. Os LDV dizem respeito ao volume dentro do CTV que recebe menos de 90% da dose prescrita.

Para a avaliação da uniformidade num tratamento, o ICRU 58 recomenda dois parâmetros que podem ser derivados a partir da MTD e da MCD:

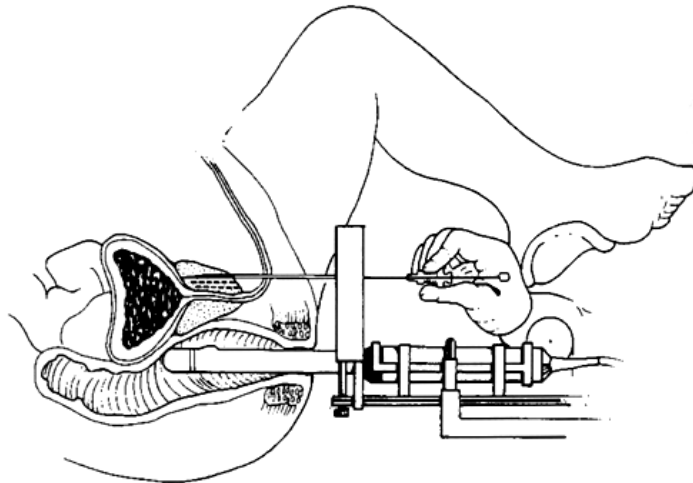
- A dispersão entre os valores individuais de doses mínimas usados para calcular a MCD no plano central, expressa em percentagem da MCD;
- O índice de homogeneidade da dose, definido como o quociente entre os valores da MTD e da MCD.

O ICRU 58 define ainda a duração do tratamento. Assim, o *tempo de irradiação* corresponde ao tempo durante o qual uma fonte radioativa permanece no paciente e o *tempo total de tratamento* ao intervalo entre o início da primeira irradiação e o fim da última. A *taxa de dose instantânea* é a dose por fração dividida pelo tempo de irradiação e, a *taxa de dose média do tratamento total*, o quociente entre a dose total e tempo total de tratamento. Numa irradiação contínua, como é o caso do tratamento do cancro da próstata com sementes de Iodo-125, o tempo total de tratamento coincide com o tempo de irradiação, só fazendo sentido considerar a taxa de dose instantânea.

### 3.2.5. Braquiterapia de baixa taxa de dose no tratamento do cancro da próstata

A técnica utilizada para a realização dos implantes prostáticos é a TRUS. A utilização das sondas de ultrassons permite a monitorização do posicionamento dos aplicadores e fontes nos planos transversal e longitudinal. No implantes permanentes, como é o caso do Iodo-125, as sementes são distribuídas dentro da próstata e não são removidas do paciente.

Os implantes da próstata de LDRBT podem ser realizados em duas etapas, *Método de Seattle* (72), ou numa única sessão, *Método de Tempo Real* (73, 74). No *Método de Seattle* é primeiro realizado um estudo volumétrico da próstata com TRUS, obtendo-se imagens de secções transversais. A próstata e os OARs, reto, bexiga e uretra, são delimitados em diferentes níveis da imagem com recurso ao TPS. Determina-se então o volume da próstata e a posição das agulhas. O posicionamento das agulhas é realizado de acordo com um *template* com espaçamentos de 5 mm colocado no suporte da sonda (Figura 3.12).



**Figura 3.12** Posicionamento típico do paciente para um implante de próstata. Uma sonda de ultrassons transretal fornece imagens em tempo-real da próstata e da inserção das agulhas nos planos transversal e longitudinal. As agulhas são guiadas por um *template* com uma grelha cartesiana com espaçamentos de 5 mm (35).

O posicionamento das fonte é então determinado dentro de cada agulha. Existem três modelos básicos de distribuição de sementes:

- *Distribuição uniforme*: consiste em espaçar as sementes 1 cm de centro a centro ao longo de toda a próstata. Requer um número alto de sementes de baixa atividade e resulta em doses relativamente altas no centro da próstata.
- *Distribuição periférica*: as sementes limitam, preferencialmente, a periferia da próstata. Requer um aumento da atividade das sementes. O objetivo com esta distribuição é obter-se uma dose mínima na zona central, onde se encontra a uretra e que a próstata receba uma dose acima da prescrita.



- *Distribuição periférica modificada*: começa-se por limitar com sementes a base da próstata. De seguida, posicionam-se as sementes alternando entre a distribuição uniforme e a distribuição periférica nas várias secções. As distâncias entre as posições das sementes no volume devem ter um mínimo de 1 cm.

Um dos problemas com o *Método de Seattle* é a dificuldade em reproduzir o posicionamento do paciente entre o estudo volumétrico e o implante. Esta técnica não tem em conta possíveis alterações na forma da próstata, quer entre a aquisição e o implante, quer durante o implante devido à inserção e remoção das agulhas.

No *Método de Tempo Real*, a planificação dosimétrica é realizada no momento da implantação das sementes, pelo que os problemas relacionados com as alterações de volume da próstata e a coincidência das imagens e volumes entre o estudo volumétrico e o implante deixam de existir. O TPS é levado para dentro da sala de operações e conetado à máquina de ultrasons. As imagens são transferidas para o TPS, onde se realizam os contornos das estruturas e a planificação, determinando-se a posição das sementes para uma correta distribuição de dose. Procede-se ao implante com auxílio de um aplicador *Mick*. Este permite a inserção das sementes quer linha a linha com agulhas pré-carregadas, quer semente a semente. A distribuição das sementes é realizada de forma a que 60 a 70% da atividade total do implante se encontre na periferia da próstata e o resto no interior. A distribuição pode ser otimizada em tempo real.

Em ambos os métodos, o cálculo dosimétrico da dose é realizado com recurso ao TPS, que tem introduzidas as características dosimétricas do material radioativo, segundo o protocolo TG43 (49, 50). A dosimetria é analisada em cada secção de imagem com recurso a curvas de isodose sobrepostas nas imagens de ultrasons e através de DVH. O relatório TG137 da AAPM (75) recomenda parâmetros dosimétricos para a avaliação de um implante (Tabela 3.3), onde os parâmetros  $V_D$  representam a quantidade de volume que recebe uma determinada percentagem da dose prescrita e os parâmetros  $D_V$  a dose que cobre uma certa quantidade do volume em avaliação.

**Tabela 3.3 Critérios de avaliação de um implante de LDRBT no tratamento do cancro da próstata (75).**

Parâmetro	Definição	Condição
<b>Próstata (CTV)</b>		
$V_{100\%}$	Percentagem de volume do CTV que recebe pelo menos a dose prescrita.	> <b>95%</b>
$V_{150\%}$	Percentagem de volume do CTV que recebe pelo menos 150% da dose prescrita.	≤ <b>50%</b>
$D_{90\%}$	Percentagem de dose prescrita que cobre 90% do volume do CTV.	> <b>100%</b>
<b>Reto</b>		
$V_{100\%}$	Volume do reto que recebe a dose prescrita.	< <b>2 cc</b>
$D_{0,1cc}$	Percentagem da dose prescrita em 0,1 cc do reto.	< <b>150%</b>
<b>Uretra</b>		
$D_{10\%}$	Percentagem da dose prescrita em 10% do volume da uretra.	< <b>150%</b>
$D_{30\%}$	Percentagem da dose prescrita em 30% do volume da uretra.	< <b>130%</b>

## Capítulo 4 Radiobiologia

---

A Radiobiologia fornece as bases conceptuais da radioterapia, pela identificação de mecanismos e processos que constituem a base da resposta dos tumores e tecidos sãos à radiação ionizante (76). Esta área de estudo é importante no desenvolvimento de novas abordagens específicas e na criação de recomendações para o planeamento temporal dos tratamentos.

Os danos causados a um tecido pela radiação num determinado esquema terapêutico aumentam durante um certo período de tempo, atingem um máximo e podem depois decrescer. De forma a quantificar a magnitude da resposta esta poderia ser medida no momento em que se obtém a resposta máxima. No entanto, o tempo ao qual ocorre este máximo varia com a dose de radiação, levando a incertezas na interpretação dos resultados. Encontram-se, assim, alguns métodos alternativos para a medição da resposta (Figura 4.1):

- *Curva de resposta acumulada*: resulta da integração da curva de resposta temporal. Nos tecidos sãos em que a resposta acumulada atinge um *plateau*, este pode servir de medida para o efeito total da irradiação do tecido. No entanto, em alguns tecidos de resposta tardia a curva de resposta é progressiva, tendo que se eleger um momento fixo de medida.
- *Relação dose-resposta*: apresenta a magnitude ou probabilidade de resposta num dado tempo em função da dose administrada para um determinado esquema terapêutico. As curvas de sobrevivência celular são um exemplo típico destas relações radiobiológicas. A posição da curva na escala de dose indica a sensibilidade do tecido à radiação e o declive a variação na resposta que acompanha uma variação na dose de radiação.
- *Relações de isoefeito*: representam o modo como varia a dose total de um tratamento fracionado em função do esquema elegido de forma a produzir-se o mesmo efeito num determinado tecido. Experimentalmente, estas curvas obtêm-se através de múltiplos estudos a diferentes doses para cada esquema seleccionado e calculando as curvas de dose-resposta. Obtém-se assim a dose necessária em cada esquema e representa-se como um ponto no gráfico de isoefeito. As curvas de isoefeito mostram como a dose total de radiação varia com o esquema de dose para um determinado nível de efeito.

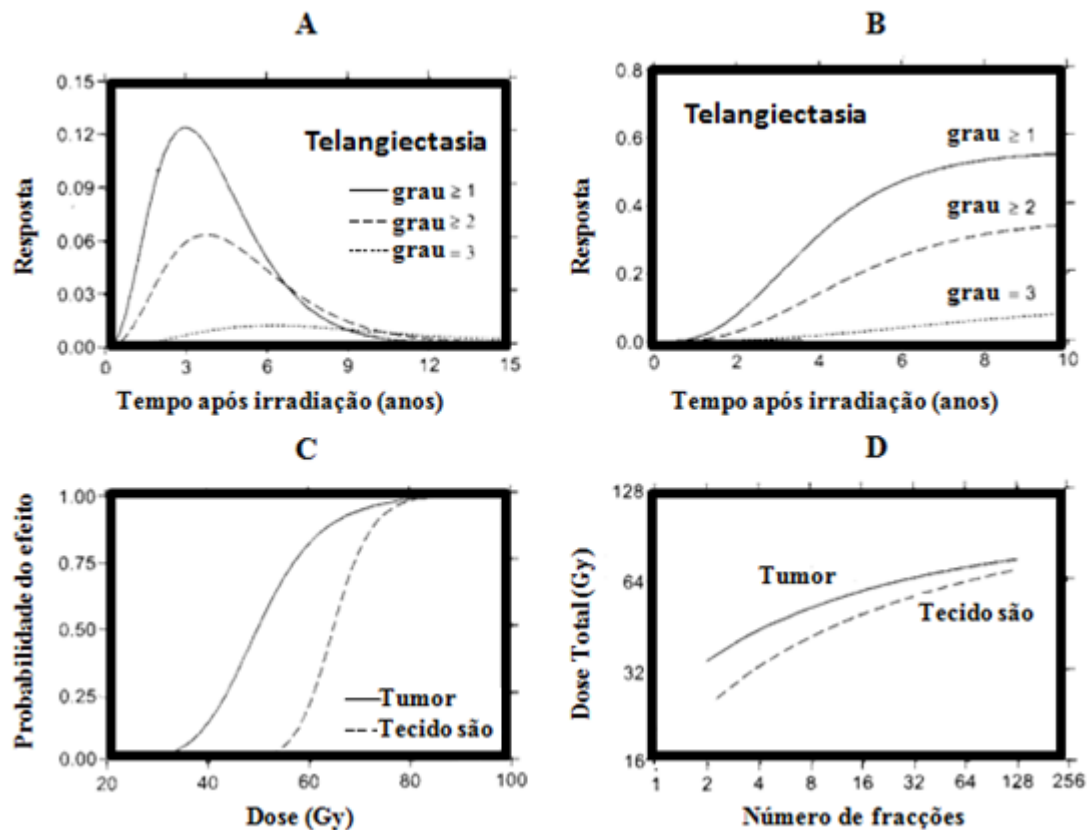


Figura 4.1 A - Curvas de resposta temporal; B - curvas de resposta acumulada correspondentes às curvas de A; C - Relações dose-resposta; D - Relações de isoefeito. Adaptado de (76).

O benefício de um determinado esquema terapêutico deve considerar, conjuntamente, a resposta tumoral e os danos nos tecidos sãos. A resposta tumoral medida como a proporção de tumores controlados para uma determinada dose, relaciona-se de forma sigmoideal com a dose administrada. Por outro lado, a curva que relaciona a dose com um determinado efeito num tecido são tem uma forma diferente tanto no seu ponto inicial, como no seu declive. A partir desta pode definir-se uma determinada dose máxima de *tolerância*, acima da qual se espera a ocorrência de um dado efeito com um determinado esquema de tratamento (Figura 4.2). A *janela terapêutica* corresponde ao espaço entre as curvas de resposta tumoral e do tecido são, descrevendo a diferença entre o controlo tumoral e a dose de tolerância. Por outro lado, a resposta tumoral para um determinado nível de dano no tecido são, é designada por *índice terapêutico*.

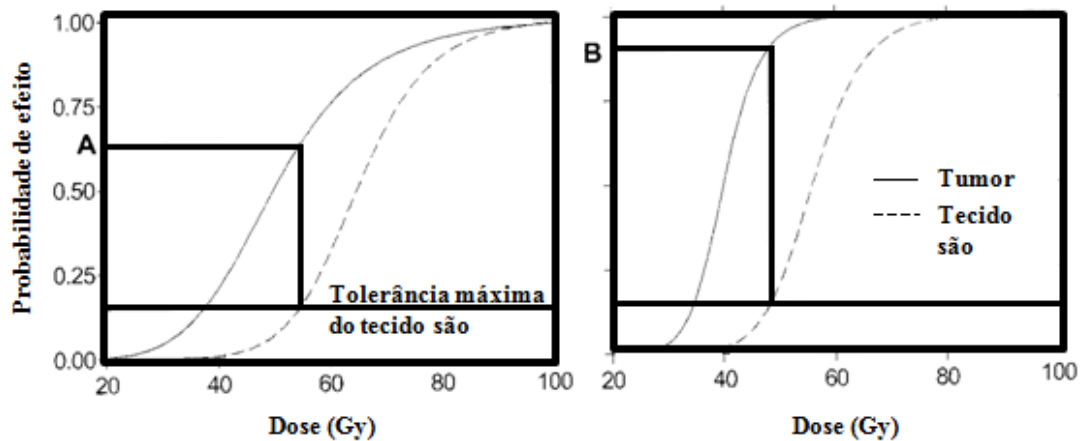


Figura 4.2 Índice terapêutico e janela terapêutica. Adaptado de (76).

#### 4.1. Modelo Linear-Quadrático de sobrevivência celular

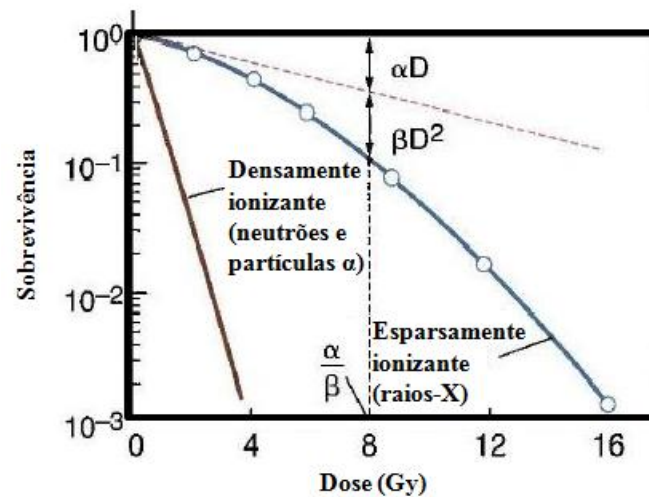
O modelo Linear-Quadrático (LQ) é, atualmente, o modelo de sobrevivência mais usado (76-78), tendo sido inicialmente utilizado como modelo empírico para o ajuste de danos em cromossomas provocados por radiação (79). No entanto, o modelo possui também uma base biofísica e pode ser desenvolvido considerando-se que os danos provocados pela radiação resultam de eventos imediatamente letais ou da interação complementar de eventos sub-letais (77). A propensão relativa para os danos letais serem derivados a partir destes dois processos alternativos reflete-se nos dois coeficientes de radiosensibilidade, característicos deste modelo:  $\alpha$  (eventos letais) e  $\beta$  (eventos sub-letais).

Para uma dose única ( $d$ ), o número total de lesões letais produzidas,  $L$ , é dado por:

$$L = \alpha \cdot d + \beta \cdot d^2 \quad (4.1)$$

Utilizando a distribuição de Poisson, a fração de sobrevivência,  $S$ , após uma dose,  $d$ , expressa-se como (Figura 4.3):

$$S = \exp(-\alpha \cdot d - \beta \cdot d^2) \quad (4.2)$$



**Figura 4.3** Curva de sobrevivência de células expostas a radiação. Para raios X (radiação esparsamente ionizante), a curva de dose-resposta tem um declive inicial linear, seguido de uma curvatura. Os dados experimentais são ajustados ao modelo LQ. Adaptado de (80).

Considerando que cada fração sucessiva num esquema multi-dose é igualmente efetivo, o efeito,  $E$ , de  $n$  frações podem ser expressas da seguinte forma:

$$E = -\ln(S^n) = -n \cdot \ln(S) = n(\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) = \alpha \cdot D + \beta \cdot d \cdot D \quad (4.3)$$

onde  $D = nd$  é a dose total de irradiação do esquema fracionado.

A magnitude de  $\beta$  relativamente a  $\alpha$  também determina o aumento do efeito com o aumento da dose por fração. As componentes da morte celular que são proporcionais à dose e ao quadrado da dose são iguais se:

$$\alpha \cdot d = \beta \cdot d^2 \Leftrightarrow d = \alpha / \beta \quad (4.4)$$

## 4.2. Fracionamento e isoefeito

O objetivo da radioterapia é produzir um grande efeito ao nível da resposta tumoral e, por outro lado, o menor efeito possível nos tecidos sãos. Esquemas multi-frações são normalmente utilizados em radioterapia convencional. Os fatores biológicos que influenciam a resposta tanto dos tecidos sãos, como dos tumores, em radioterapia fracionada constituem os 5 Rs da radioterapia (76, 81):

- *Reparação*: recuperação celular dos danos sub-letais durante as horas após o tratamento;
- *Redistribuição*: as células que sobrevivem à primeira dose de radiação podem encontrar-se numa fase mais resistente do ciclo celular e, umas horas depois, progredir para uma fase mais sensível;

- *Repopulação*: durante um esquema de tratamento prolongado, as células que sobrevivem à radiação podem proliferar, aumentando o número de células que têm que ser mortas;
- *Reoxigenação*: num tumor, as células que sobrevivem a uma primeira dose de radiação podem encontrar-se hipóxicas mas, após o tratamento, o fornecimento de oxigénio melhora, aumentando a sua radiosensibilidade;
- *Radiosensibilidade* global das células a um determinado esquema de fracionamento.

Dividindo-se a dose em diversas frações torna possível poupar os tecidos sãos devido à reparação dos danos sub-letais entre frações. Ao mesmo tempo, a divisão da dose aumenta os danos no tumor devido à reoxigenação e redistribuição das células em fases radiosensíveis do ciclo celular. No entanto, um prolongamento excessivo do tempo de tratamento, permitirá a repopulação das células tumorais sobreviventes. Os padrões típicos de fracionamento são os seguintes:

- *Convencional*: 2 Gy por dia, cinco tratamentos por semana;
- *Hiperfracionamento*: frações inferiores a 2 Gy;
- *Hipofracionamento*: frações superiores a 2 Gy;
- *Fracionamento acelerado*: mais de 10 Gy por semana;
- *Fracionamento prolongado*: menos de 10 Gy por semana, administrados ao longo de um tempo superior ao convencional.

Para determinar a variação da dose total de irradiação quando se varia a dose por fração, utiliza-se a BED derivada da equação ((4.3):

$$BED = E / \alpha = D \cdot [1 + d / (\alpha / \beta)] \quad (4.5)$$

Considerando que não há repopulação, a BED representa a dose física necessária para produzir um determinado efeito se a dose fosse administrada por doses por fração infinitamente pequenas. É uma medida da dose biológica administrada por uma dada combinação de dose por fração e dose total a um dado tecido caracterizado por uma determinada razão  $\alpha/\beta$ .

Para uma dada razão  $\alpha/\beta$ , a mesma BED pode ser obtida para esquemas de fracionamento diferentes, mas isoefetivos (Figura 4.4). Assim, um esquema com dose por fração  $d_1$  e dose total isoefetiva  $D_1$  é equivalente ao efeito biológico de um esquema com dose por fração  $d_2$  e dose total  $D_2$  (82):

$$D_1 \left[ 1 + \frac{d_1}{(\alpha / \beta)} \right] = D_2 \left[ 1 + \frac{d_2}{(\alpha / \beta)} \right] \quad (4.6)$$

Para um tecido que recebe uma dada dose uniforme de radiação e sofre ao mesmo tempo de repopulação, a BED é dada por (83-85):

$$BED = D \cdot [1 + d / (\alpha / \beta)] - k \cdot (T - T_k) \quad (4.7)$$

onde  $k$ , em unidades de Gy/dia, é a dose biológica por dia necessária para compensar a repopulação das células tumorais,  $T$  é o tempo total de tratamento e  $T_k$  o tempo a partir do início do tratamento a partir do qual começa a repopulação acelerada. O termo  $k$  é dado por:

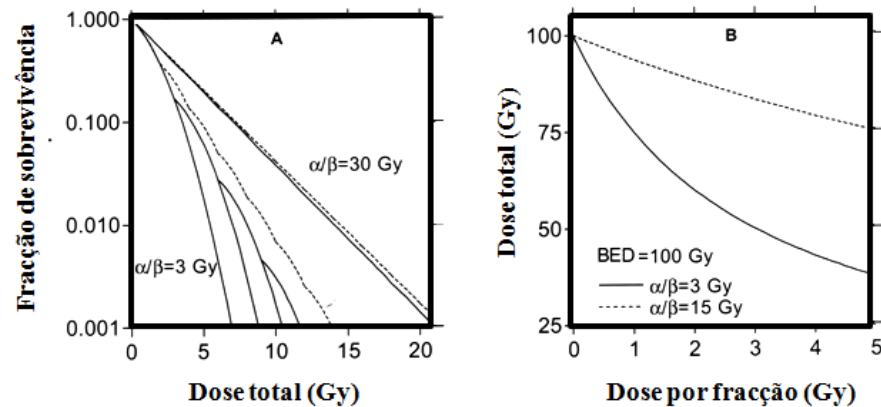
$$k = \frac{\ln(2)}{\alpha \cdot T_{pot}} \quad (4.8)$$

onde  $T_{pot}$  é o tempo de duplicação potencial dos clonogénios durante o tratamento.

### 4.3. Os valores da razão $\alpha/\beta$

A razão  $\alpha/\beta$  é um dos principais fatores determinantes do efeito biológico. Como já referido,  $\alpha$  (em unidades de  $\text{Gy}^{-1}$ ) e  $\beta$  (em unidades de  $\text{Gy}^{-2}$ ) são os dois coeficientes do modelo LQ, correspondendo à medida do declive inicial e da curvatura, respetivamente, da curva de sobrevivência celular. O valor da razão  $\alpha/\beta$  (em unidades de Gy) é normalmente mais elevado para os tumores do que para os tecidos de resposta tardia (76). Para tecidos de resposta aguda, que expressam os danos dentro de um período de dias a algumas semanas após a irradiação, a razão  $\alpha/\beta$  é de 7 a 20 Gy. Para tecidos de resposta tardia, cujos danos se manifestam após alguns meses ou anos, esta razão é de 0,5 a 6 Gy. A resposta ao fracionamento de tumores bem oxigenados é similar à dos tecidos sãos de resposta aguda, por vezes com um  $\alpha/\beta$  ainda maior.

A diminuição da dose por fração ou taxa de dose expressa como uma redução do efeito biológico tem um efeito maior para tecidos com  $\alpha/\beta$  mais baixo (Figura 4.4). Desta forma, os tecidos de resposta tardia, comparativamente com os tumores, apresentam menos efeito com doses por fração mais pequenas ou baixas taxas de dose, e vice-versa.



**Figura 4.4 A** - A irradiação fracionada sobrepõe-se à curva de sobrevivência. Efeito do valor da razão  $\alpha/\beta$  para uma dose por fração de 2 Gy (linha contínua) e de 3 Gy (linha descontínua). **B** - curvas da dose física necessária para produzir uma BED constante de 100 Gy para diferentes valores de razão  $\alpha/\beta$ . Adaptado de (76).

#### 4.4. Braquiterapia e o efeito da taxa de dose

Os princípios radiobiológicos da BT são essencialmente os mesmos da EBRT. No entanto, os altos gradientes de dose subjacentes aos tratamentos de BT originam uma relação mais complexa entre os aspetos físicos e biológicos (86, 87).

##### 4.4.1. Efeito da taxa de dose devido à proliferação

A baixas taxas de dose, quando a taxa de mortalidade é comparável à taxa de proliferação celular, o fenómeno torna-se uma simples competição entre divisão e morte celular. Esta competição favorecerá o processo com uma maior taxa de dose, aumentando-se a eficácia anti-celular. Em BT, os efeitos na repopulação das taxas de dose acima de 1 cGy/min podem ser ignorados, mas abaixo deste patamar, estes serão substanciais tanto nos tumores, como nos tecidos sãos de resposta aguda (76).

##### 4.4.2. Efeito da taxa de dose devido à reparação

Os danos sub-letais no ADN podem ser reparados, desde que seja permitido um tempo suficiente para tal. Contudo, se ocorrerem danos sucessivos antes que os primeiros sejam reparados, poder-se-ão produzir danos letais. Se a taxa de dose for suficientemente alta, o ritmo das lesões produzidas será muito maior que o da reparação celular. Por outro lado, se a taxa de dose for muito elevada a sobrevivência deixa de depender da taxa de dose, uma vez que a reparação deixa de poder competir com a produção de lesões. A sobrevivência também deixa de depender da taxa de dose se esta for muito baixa, pois o efeito da reparação fica mascarado com a proliferação celular.

O período de semireparação para tecidos de mamíferos encontra-se, normalmente, entre 0,5 e 3h (76), mas pode ser superior para efeitos no sistema nervoso



central, como a mielopatia (88). Há ainda evidência de que o período de semireparação é mais curto em tumores do que nos tecidos são de resposta tardia (89). Assumindo que o processo de reparação é exponencial, a taxa de reparação,  $\mu$ , relaciona-se com o período de semireparação ( $T_{1/2}$ ) por:

$$\mu = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \quad (4.9)$$

Em EBRT convencional (frações com intervalos de 24h) os danos sub-letais remanescentes após cada fração são essencialmente reparados na totalidade no tempo de administração da fração seguinte. No entanto, nos tratamentos de LDRBT os mecanismos de reparação funcionam em competição com a indução de dano causado pelo próximo dano na irradiação em curso.

#### 4.4.3. Dose biológica efetiva em braquiterapia de baixa taxa de dose

A BED, introduzida na secção 4.2 é muito útil na intercomparação da efetividade biológica de diferentes tipos de tratamentos. Administrada a um tumor durante um tratamento por radiação, a BED é calculada como:

$$BED = TD \cdot RE - BRF \quad (4.10)$$

onde TD é a dose física total administrada e RE o fator de efetividade relativa e que corresponde à parcela  $1 + d/(\alpha/\beta)$  na equação (4.7) (77, 78). BRF é o equivalente biológico da repopulação tumoral que ocorre durante o tratamento (84, 90). Para implantes permanentes, o decaimento físico das fontes radioativas afeta diretamente a taxa de produção de danos letais e sub-letais, tendo um impacto direto na RE destes tratamentos. Para um decaimento radioativo constante,  $\lambda$ , e ignorando os efeitos de repopulação, RE é dada por (91):

$$RE = 1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \quad (4.11)$$

onde  $R_0$  é a taxa de dose inicial do implante e  $\lambda$  a constante de decaimento do radionuclídeo. A TD administrada num tempo infinito pelo radionuclídeo define-se como:

$$TD = \frac{R_0}{\lambda} \quad (4.12)$$

Na presença de repopulação finita, o fator BRF depende da dose biológica necessária para compensar a repopulação diária definida na equação (4.8),  $k$ , e do tempo efetivo de tratamento,  $T_{ef}$ .

$$BRF = k \cdot T_{ef} \quad (4.13)$$

O  $T_{ef}$  é o tempo efetivo no qual ocorre repopulação, que em EBRT corresponde ao tempo total de tratamento. Em tratamentos com implantes permanentes o  $T_{ef}$  é alcançado quando a taxa de dose biológica se iguala a  $k$  e é dado por (92):

$$T_{ef} = -\frac{1}{\lambda} \ln \left( \frac{\ln(2)}{\alpha \cdot R_0 \cdot T_{pot}} \right) \quad (4.14)$$

Considerando que o tempo total de tratamento em LDRBT é igual a  $T_{ef}$ ,  $TD$  e  $RE$  nas equações (4.11) e (4.12) tomam a seguinte forma (92, 93):

$$TD = \frac{R_0}{\lambda} [1 - \exp(-\lambda \cdot T_{ef})] \quad (4.15)$$

e

$$RE = 1 + \left[ \frac{2 \cdot R_0 \cdot \lambda}{(\mu + \lambda)(\alpha / \beta)} \right] \cdot A \cdot (B - C) \quad (4.16)$$

onde

$$A = \frac{1}{1 - \exp(-\lambda \cdot T_{ef})}, \quad B = \frac{1 - \exp(-2 \cdot \lambda \cdot T_{ef})}{2 \cdot \lambda} \quad e \quad C = \frac{1 - \exp[-T_{ef}(\mu + \lambda)]}{(\mu + \lambda)}$$

#### 4.5. Dose uniforme equivalente

O conceito de dose uniforme equivalente (EUD) foi referido pela primeira vez por Nimierko (1997) (14) para EBRT, fornecendo um método para a avaliação de distribuições de dose não uniformes com base em modelos de sobrevivência de clonogénios. Este conceito é definido como a dose radiobiológica efetiva que, se administrada uniformemente, resultaria no mesmo efeito biológico da distribuição não uniforme.

O conceito foi mais tarde generalizado para a avaliação de tecidos sãos (94, 95). Tal como para os tumores, a EUD para os tecidos sãos relaciona a dose biológica equivalente que, se administrada uniformemente, levaria à mesma NTCP, que a distribuição de dose não uniforme. Aqui, a NTCP é calculada com base no modelo de Lyman (96), juntamente com o método do volume efetivo de Kutcher e Burman (1989) (97).

Utilizando o dDVH de uma dada distribuição, Nimierko (1999) (94) propôs uma fórmula fenomenológica, a EUD generalizada, dada por:

$$gEUD = \left( \sum_{i=1}^N v_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (4.17)$$

onde  $N$  é o número de elementos no dDVH,  $v_i$  é a fração de volume do órgão que recebe uma dose  $D_i$  e  $a$  um parâmetro específico do tecido que descreve o efeito de volume. O parâmetro  $a$  é negativo para tumores e positivo para tecidos sãos.

Nos tratamentos de BT as distribuições de dose são altamente não uniformes e a dose média não reflecte a efetividade biológica. Desta forma, alterações nas distribuições de dose a ocorrerem acima ou abaixo da dose média levam à alteração dos resultados. Para além disto, os tratamentos de BT, como já referido, são muito afetados por fatores como a taxa de dose, reparação de danos sub-letais e proliferação dos clonogénios. Li e Wang (98) formularam a EUD como o valor numérico para um qualquer esquema de tratamento com respeito à EBRT administrada em frações de 2 Gy, permitindo a comparação de diferentes modalidades de radioterapia. Para tumores, a EUD que resulta na fração de sobrevivência  $S$  pode ser calculada por:

$$EUD = - \frac{\ln(S)}{\alpha + \beta \cdot d - 1,4 \frac{\gamma}{d}} \quad (4.18)$$

onde  $\alpha$  e  $\beta$  são os parâmetros do modelo LQ,  $\gamma$  é taxa de repopulação tumoral efetiva ( $\gamma = \ln(2)/T_{pot}$ );  $T_{pot}$  é o tempo de duplicação potencial das células tumorais e  $d$  a dose por fração ( $d=2$  Gy).

Para EBRT, a fração de sobrevivência  $S$  descrita com o modelo LQ para ter em conta os efeitos de repopulação é dada por:

$$S = \exp\left(-\alpha \cdot n \cdot d - \beta \cdot n \cdot d^2 + 1,4 \cdot \gamma \cdot n\right) \quad (4.19)$$

onde  $n$  é o número de frações administradas.

Em LDRBT é incluído um fator de protração,  $G_{BT}$ , para ter em conta a reparação de danos sub-letais, com os parâmetros definidos na secção 4.4.3, equações (4.14) e (4.15) (91, 92):

$$G = \frac{2R_0^2}{TD^2(\mu + \lambda)} \left\{ \frac{1}{2\lambda} [1 - \exp(-2\lambda T_{ef})] - \frac{1}{\mu + \lambda} [1 - \exp(-(\mu + \lambda)T_{ef})] \right\} \quad (4.20)$$

A fração de sobrevivência para LDRBT é dada da seguinte forma:

$$S = \exp\left(-\alpha \cdot TD - \beta \cdot G \cdot TD^2 + 1,4 \cdot \gamma \cdot T_{ef}\right) \quad (4.21)$$

De forma a ter em conta as heterogeneidades nas distribuições de dose, especialmente nos tratamentos de LDRBT, a fração de sobrevivência total,  $S$ , é calculada através do dDVH para uma dada distribuição de dose (14, 98):

$$S = \sum_{i=1}^N v_i \cdot S(D_i) \quad (4.22)$$

onde  $S$  é a média ponderada das frações de sobrevivência dos  $N$  sub-volumes quase-homogêneos do alvo e  $v_i$  o voxel de dose fracional  $D_i$  no dDVH.

Para a combinação das modalidades de EBRT e LDRBT, a fração de sobrevivência total,  $S_T$ , é dada por (98):

$$S_T = S_{EBRT} \cdot S_{LDRBT} \cdot \exp(-\gamma \cdot T') \quad (4.23)$$

A distribuição de Poisson é usada para a avaliação da TCP a partir da  $S_T$ :

$$TCP = \exp(-K \cdot S_T) \quad (4.24)$$

ou, utilizando o conceito da BED:

$$TCP = \exp(-K \cdot \exp(-\alpha \cdot BED)) \quad (4.25)$$

onde  $K$  é o número de clonogénios tumorais.

Para os tecidos sãos, utiliza-se a equação (4.17) para o cálculo da gEUD (12, 94, 95, 98). Luxton *et al.* (99) obtiveram uma aproximação analítica ao modelos fenomenológico de Lyman-Kutcher-Burman (96, 97) para o cálculo da EUD para uma dada NTCP. Esta expressão é usada para determinar a NTCP dos OARs da seguinte forma:

$$NTCP = \frac{1}{2} \exp\left(k \cdot u - \frac{k^2 u^2}{2}\right) \quad \text{se } u < 0 \quad (4.26)$$

$$NTCP = 1 - \left[ \frac{1}{2} \exp\left(k \cdot (-u) - \frac{k^2 (-u)^2}{2}\right) \right] \quad \text{se } u > 0$$

onde  $u$  é uma expressão do modelo de Lyman (96) dada por:

$$u = \frac{D - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \quad (4.27)$$

onde  $m$  é um parâmetro adimensional e  $TD_{50}$  a dose total no órgão para a qual a NTCP é 50%. O parâmetro  $k$  foi deduzido por Luxton *et al.* (2008) (99) através do ajuste à equação de Lyman.

Através das equações (4.18) e (4.24) e dos parâmetros da Tabela 4.1, foi determinada a TCP em função da EUD para o carcinoma da próstata para os três grupos de risco ( $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$  da Tabela 4.1). As equações (4.26) e (4.27) foram utilizadas para a determinação da NTCP do reto em função da gEUD também com recurso aos parâmetros apresentados na Tabela 4.1, substituindo-se  $D$  por  $gEUD$  na equação (4.27). Este resultados são apresentados no Apêndice A, Tabela A e, graficamente, na Figura A.

#### 4.6. Parâmetros do modelo LQ para o carcinoma da próstata

Ao longo da execução deste projeto foi efetuado um estudo dos parâmetros do modelo LQ para o carcinoma da próstata, com especial destaque para a razão  $\alpha/\beta$ , dado ser um parâmetro de grande controvérsia na literatura da área. Este estudo encontra-se publicado na revista *Medical Physics*, com o título *What do we know about the  $\alpha/\beta$  for prostate cancer?* (4).

Os tumores humanos apresentam, de um modo geral, valores elevados de  $\alpha/\beta$  (tipicamente 10 Gy). No entanto, o adenocarcinoma da próstata apresenta índices de marcação (LI) baixos (< 3%) e um  $T_{pot}$  médio de 42 dias (100, 101), o que resulta numa baixa proporção de células em proliferação. Por este motivo, é de esperar que o carcinoma da próstata responda a alterações no fracionamento da mesma forma que um tecido são de resposta tardia (6).

A primeira evidência de que o carcinoma da próstata apresenta um valor de  $\alpha/\beta$  baixo vem de um estudo de Brenner e Hall em 1999 (102). Neste, foram analisados dois conjuntos de dados de controlo bioquímico (um de EBRT e outro de LDRBT com implantes de Iodo-125) segundo o modelo LQ. O ajuste dos dados ao modelo resultou num  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy [95% IC 0,8; 2,2]. Mais tarde, em 2001, Fowler *et al.* (103) atualizaram a comparação e análise de Brenner e Hall (102) com uma revisão de 17 artigos de resultados clínicos de EBRT e implantes de Iodo-125 e Paládio-103, obtendo um  $\alpha/\beta$  de 1,49 Gy [95% IC 1,25; 1,76]. Chappell *et al.* (104) adicionaram os resultados clínicos de pacientes tratados com EBRT hipofracionada de Lukka *et al.* (105) ao estudo de Fowler *et al.* (103), obtendo um  $\alpha/\beta$  de 1,44 Gy [95% IC 1,22; 1,76], consistente com o primeiro resultado. Por outro lado, King e Fowler (106) apresentaram uma derivação analítica simples do  $\alpha/\beta$  considerando somente a equivalência dos resultados clínicos de EBRT e LDBT no tratamento do cancro da próstata localizado, sem ajustes a dados clínicos. Da aplicação do formalismo LQ, obtiveram um  $\alpha/\beta$  de,

aproximadamente, 1,8 Gy considerando implantes de Iodo-125 e de 2 Gy com Paládio-103.

#### 4.6.1. Efeito da heterogeneidade tumoral

King e Mayo (107) fizeram algumas observações ao trabalho de Brenner e Hall (102) devido à baixa radiosensibilidade obtida por estes ( $\alpha = 0,036 \text{ Gy}^{-1}$ ), resultando num número muito baixo de clonogénios (15,3 com o conjunto de dados de LDRBT e entre 53,4 e 302,3 com o de EBRT). King e Mayo (107) argumentaram que estes valores não têm relevância biológica e que são inconsistentes entre os resultados de LDRBT e EBRT. Propuseram então que um tumor sólido deveria consistir numa população heterogénea de clonogénios com um espectro de radiosensibilidades, obtendo um  $\alpha/\beta$  de 4,96 Gy [95% IC 4,1; 5,6]. Brenner e Hall (108) responderam com um modelo LQ totalmente heterogéneo, no qual tanto  $\alpha$ , como  $\beta$ , são representados por distribuições Gaussianas independentes, resultando num  $\alpha/\beta$  de 2,1 Gy.

#### 4.6.2. Efeito da efetividade biológica relativa, heterogeneidade da dose de LDRBT, repopulação e tempo de reparação

Dale e Jones (109) criticaram os trabalhos de Brenner e Hall (108) e Fowler *et al.* (103) por não terem em conta a efetividade biológica relativa (RBE) da radiação emitida pelos implantes de Iodo-125 e Paládio-103. A contribuição da RBE resulta num aumento da BED (93, 110) e deverá encontrar-se entre 1,2 e 2,1 para as fontes de Iodo-125 (111-115) e entre 1,6 e 2,3 para as de Paládio-103 (113-115). Chappell *et al.* (116) recalcularam a estimativa de Fowler *et al.* (103) combinando RBEs de (1,00; 1,20; 1,45) e (1,00; 1,20; 1,60; 1,75) para as fontes de Iodo-125 e Paládio-103, respetivamente. Os resultados apresentam valores de  $\alpha/\beta$  entre 0,68 [95% IC 0,57; 0,79] e 1,81 [95% IC 1,51; 2,15], considerando só estimativas com  $T_{1/2}$  positivos.

De forma a avaliar a sensibilidade da razão  $\alpha/\beta$  à heterogeneidade das distribuições de dose de implantes de Iodo-125, assim como a um conjunto de parâmetros radiobiológicos, Lindsay *et al.* (117) compararam as TCPs de EBRT e LDRBT para diferentes valores de  $\alpha$ ,  $T_{pot}$ ,  $RBE$  e dose total de EBRT. Concluíram que, tendo em conta as heterogeneidades na dose e a variação inter-pacientes, o valor de  $\alpha/\beta$  aparece subestimado e pode ir até 12 Gy. Aumentando os valores da  $RBE$  e  $T_{pot}$ , verificaram uma diminuição no  $\alpha/\beta$ . A máxima variação ocorreu para as variações na  $RBE$ , onde alterações entre 1,0 e 1,4 deste parâmetro, resultaram numa diminuição de 7,2 Gy no  $\alpha/\beta$ .

Wang *et al.* (118) aplicaram o modelo LQ aos dados clínicos de Fowler *et al.* (103) e a um novo conjunto de dados (119), mas tendo em consideração os efeitos da taxa de dose, reparação de danos sub-letais e proliferação dos clonogénios, obtendo uma razão  $\alpha/\beta$  de  $3,1 \pm 0,5$  Gy. Também Kal *et al.* (120) tiveram em conta os efeitos da repopulação, mas adicionaram a contribuição do edema resultante da inserção das

sementes radioativas na próstata. A reanálise dos dados clínicos de Fowler *et al.* (103) originou um  $\alpha/\beta$  entre 3,1 e 3,9 Gy.

Nickers *et al.* (121) utilizaram os dados de 328 pacientes tratados com EBRT e *boost* de LDRBT ou HDRBT. A equivalência na dose foi estabelecida assumindo um  $\alpha/\beta$  de 3 Gy e um  $T_{1/2}$  de 1,5h e determinada a equivalência no controlo bioquímico entre os dois grupos. O ajuste dos dados resultaram num  $\alpha/\beta$  de 3,41 Gy [95% IC 2,56; 2,26] e  $T_{1/2}$  de 1,9h e, também, num  $\alpha/\beta$  de 5,87 Gy [95% IC 4,67; 7,07] para um  $T_{1/2}$  de 1,5h.

#### 4.6.3. Contribuição dos *boosts* de HDRBT

De forma a ultrapassar as incertezas inerentes à combinação de diferentes conjuntos de dados (diferentes distribuições de dose, dados provenientes de diferentes instituições, diferenças nos RBEs dos implantes permanentes), Brenner *et al.* (122) analisaram os resultados de tratamentos de EBRT com *boost* de HDRBT com diversos fracionamentos. A análise envolveu modelos de cura tumoral com base na distribuição de Poisson em combinação com o formalismo LQ, resultando num  $\alpha/\beta$  de 1,2 Gy [95% IC 0,03; 4,1]. Mais tarde Wang *et al.* (123) reanalisaram os mesmo resultados, mas com um *follow-up* mais prolongado, permitindo uma maior maturidade e estabilidade dos dados, obtendo uma razão  $\alpha/\beta$  de 3,1 Gy [68% IC 1,5; 5,7].

Williams *et al.* (124) utilizaram os resultados clínicos de um total de 3756 pacientes que realizaram EBRT com diferentes fracionamentos e 185 pacientes com *boost* de HDRBT de forma a aumentar a precisão dos resultados. Usando a falência bioquímica como *endpoint*, obtiveram um  $\alpha/\beta$  de 2,6 Gy [95% IC 0,9; 4,8].

#### 4.6.4. Dados de EBRT

Estimativas recentes do  $\alpha/\beta$  do carcinoma da próstata utilizando somente dados de EBRT com diferentes fracionamentos, resultaram também num baixo valor para este parâmetro. Proust-Lima *et al.* (125) utilizaram as medidas de PSA de 5093 pacientes com cancro localizado tratados com EBRT, associando a dose total e a soma dos quadrados das doses por fração com o aumento do PSA a longo prazo. Obtiveram um valor de 1,55 Gy [95% IC 0,46; 4,52]. Mirabell *et al.* (126, 127) reuniram os dados de 5969 pacientes tratados com fracionamento convencional (40%) e hipofracionamento (60%). Utilizando como *endpoint* a definição *Phoenix* de doença livre de recidiva bioquímica, calcularam uma razão  $\alpha/\beta$  de 1,4 Gy [95% IC 0,9; 2,2]. Leborgne *et al.* (128), com recurso a um método similar, obtiveram um valor de 1,86 Gy [95% IC 0,7; 5,1].

#### 4.6.5. Influência da hipóxia e contribuição dos estudos *in vitro*

Nahum *et al.* (129) propuseram um modelo de TCP que incorpora tanto a variação da radiosensibilidade intrínseca inter-pacientes, como o efeito da hipóxia, em conjunto com valores médios de radiosensibilidade ( $\alpha$  e  $\beta$ ) de linhas celulares do cancro

da próstata, obtendo uma razão  $\alpha/\beta$  entre 8,5 Gy (células bem oxigenadas) e 15,5 Gy (células hipóxicas). Carlson *et al.* (130) criticaram o trabalho de Nahum *et al.* (129) por não terem tido em consideração os efeitos da taxa de dose. Um total de dez conjuntos de dados de seis linhas celulares foram reanalisados por Carlson *et al.* (130) com correção para os efeitos de taxa de dose. As estimativas de  $\alpha/\beta$  resultaram em valores entre 1,1 e 6,29 Gy com uma média geométrica de 3,3 Gy e desvio padrão entre 1,9 e 5,8 Gy.

#### 4.6.6. Estimativas a partir de resultados de hiperfracionamento

Bentzen e Ritter (131) aplicaram um método para a determinação do  $\alpha/\beta$  para dois regimes não isoefetivos a partir da inclinação das curvas de dose-resposta aos resultados de hiperfracionamento (1,2 Gy duas vezes por dia) vs fracionamento convencional (2 Gy por dia) de Valdagni *et al.* (132). A estimativa resultou num  $\alpha/\beta$  de 8,3 Gy [95% IC 0,7; 16].

#### 4.6.7. Estimativas a partir de ensaios aleatórios de hipofracionamento

Lukka *et al.* (105, 133) efetuaram um ensaio aleatório de pacientes tratados com 20 frações de 2,62 Gy vs 33 frações de 2 Gy de EBRT. Aplicando o mesmo método de Bentzen e Ritter (131), obtiveram um  $\alpha/\beta$  de 1,12 Gy [95% IC -3,3; 5,6 Gy]. Noutro ensaio aleatório de hipofracionamento, Yeoh *et al.* (134-136) compararam esquemas de 20 frações de 2,75 Gy com 32 frações de 2 Gy, para um total de 217 pacientes, obtendo um  $\alpha/\beta$  de 0,65 Gy [95% IC -1,4; 2,8], a partir da inclinação das curvas de dose-resposta.

#### 4.6.8. Parâmetros utilizados no trabalho

A Figura 4.5 representa um resumo dos valores publicados para a razão  $\alpha/\beta$  do carcinoma da próstata e correspondentes intervalos de confiança a 95%. Dado o elevado número de estudos a indicarem um valor baixo mas, apesar disso, não consistente para o  $\alpha/\beta$  do carcinoma da próstata, optou-se por utilizar uma média aritmética dos diversos resultados, que resultou num valor de 2,73 Gy com um desvio padrão de 1,96 Gy (4).



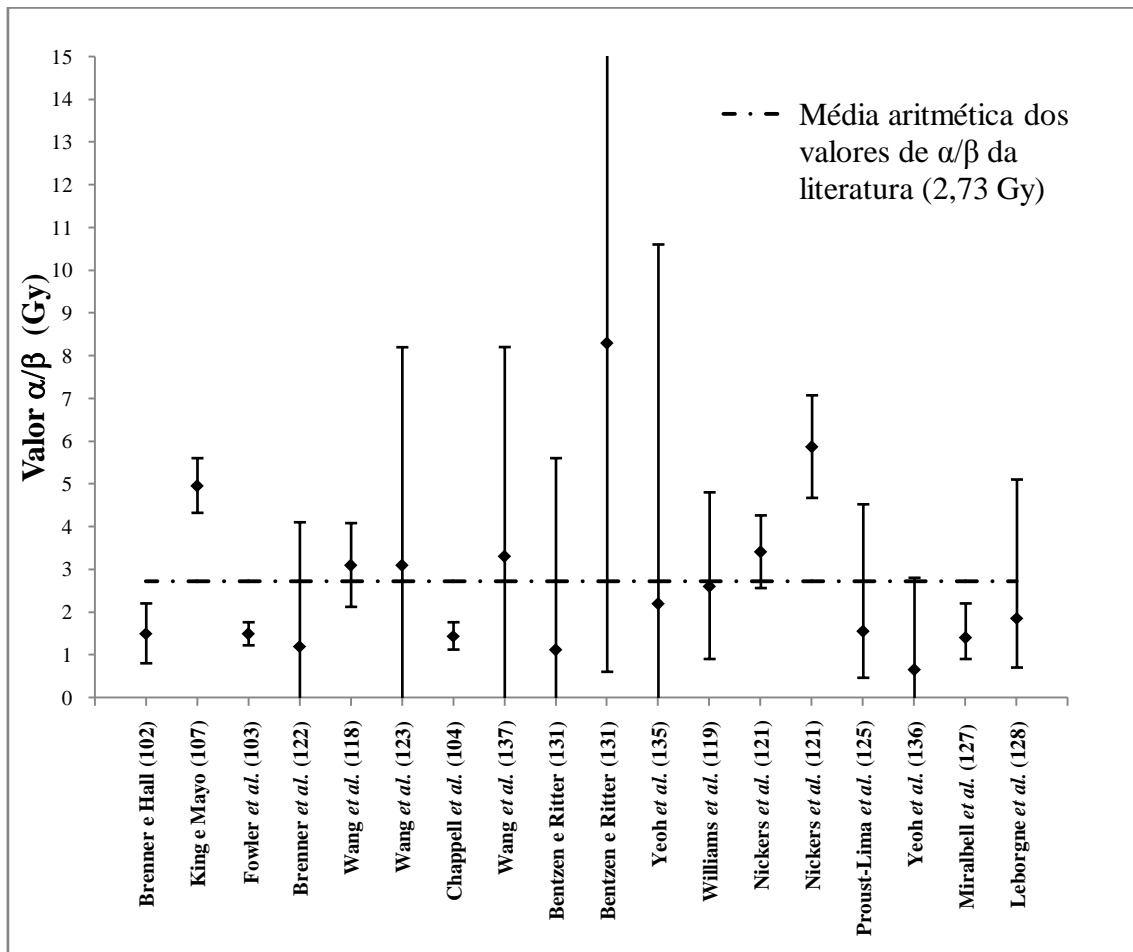


Figura 4.5 Resumo dos valores da razão  $\alpha/\beta$  da literatura e correspondentes intervalos de confiança a 95%. A linha a tracejado representa a média aritmética dos valores de  $\alpha/\beta$  (2,73 Gy) (adaptado de (4)).

Na Tabela 4.1 encontram-se resumidos os parâmetros físicos e radiobiológicos utilizados na execução deste trabalho.

**Tabela 4.1 Parâmetros físicos e radiobiológicos utilizados para o carcinoma da próstata e reto.**

Parâmetro	Valor	Referência
$\lambda$ (Iodo-125)	$0,00048 \text{ h}^{-1}$	
<b>Próstata</b>		
$a$	-10	(95)
$\alpha$	$0,15 \text{ Gy}^{-1}$	(118)
$T_{pot}$	42 dias, 1008 h	(100, 101)
$\mu$	$2,6 \text{ h}^{-1}$	(118)
$\alpha/\beta$	2,7 Gy	(4)
$K_1$	$1,6 \times 10^6$ células (grupo de pacientes de baixo risco)	(118)
$K_2$	$3,0 \times 10^6$ células (grupo de pacientes de risco intermédio)	
$K_3$	$1,1 \times 10^7$ células (grupo de pacientes de alto risco)	
$k$	0,8154	(99)
<b>Reto</b>		
$\alpha/\beta$	5,4 Gy	(139)
$\mu$	$0,6 \text{ h}^{-1}$	(140)
$a$	4,3	(141)
$m$	0,19	(141)
$TD_{50}$	81,9	(141)

## Capítulo 5 Modelação e simulações por métodos de Monte Carlo

---

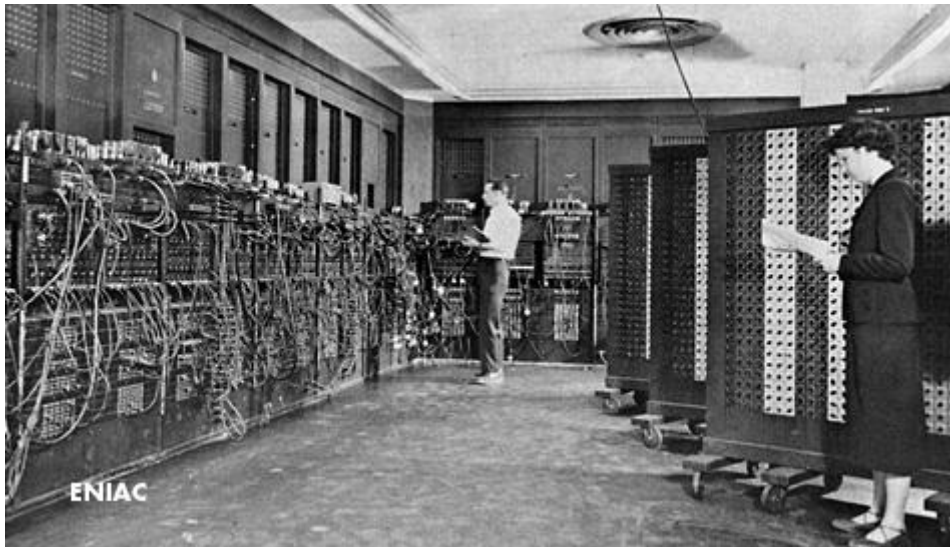
As origens dos métodos de MC remontam à Segunda Guerra Mundial, tendo como motivação o estudo do transporte de radiações para o desenvolvimento de armas nucleares. É assim um método estatístico que permite a realização de integrações numéricas. Na simulação do transporte de fótons e eletrões através de meios volumétricos faz uso do conhecimento das distribuições de probabilidade que descrevem as interações individuais destas partículas na matéria, de modo a simular as trajetórias aleatórias das partículas individuais. Acompanhando-se as quantidades físicas de interesse para um elevado número de partículas simuladas, obtém-se a informação necessária acerca das quantidades médias.

Utilizados em conjunto com fantasmas de voxel, que permitem reproduções virtuais realistas do corpo humano, possibilitam prever distribuições de dose em diferentes órgãos e tecidos para radioterapia. Neste trabalho, recorreu-se à segmentação de tomografias computadorizadas pélvicas, para a previsão das doses na próstata e reto com EBRT e LDRBT através do código de simulação MCNPX (*Monte Carlo N-particle extended*).

Este capítulo começa por rever a história das simulações de MC. Aborda depois os princípios das simulações de MC, nomeadamente os conceitos de números aleatórios e integração numérica e a forma como o método se aplica à radioterapia e dosimetria clínica. Passa-se então a especificar as características do código utilizado e a forma como é efetuado o transporte dos fótons e eletrões. Revêem-se, finalmente, os tipos de fantasmas virtuais disponíveis que reproduzem as características do corpo humano para utilização em conjunto com as simulações e previsão das deposições de energia.

### 5.1. História das simulações de Monte Carlo

O início da simulação de Monte Carlo remonta à Segunda Guerra Mundial (142). O Projeto Manhattan de pesquisa e desenvolvimento que produziu as primeiras bombas atómicas fez surgir uma urgência significativa na compreensão da fissão nuclear e criação de materiais nucleares especiais. Isto coincidiu com a construção do primeiro computador eletrónico (Figura 5.1) em 1946 na Universidade da Pensilvânia em Filadélfia sob a liderança do físico John Mauchly e do engenheiro Presper Eckert.



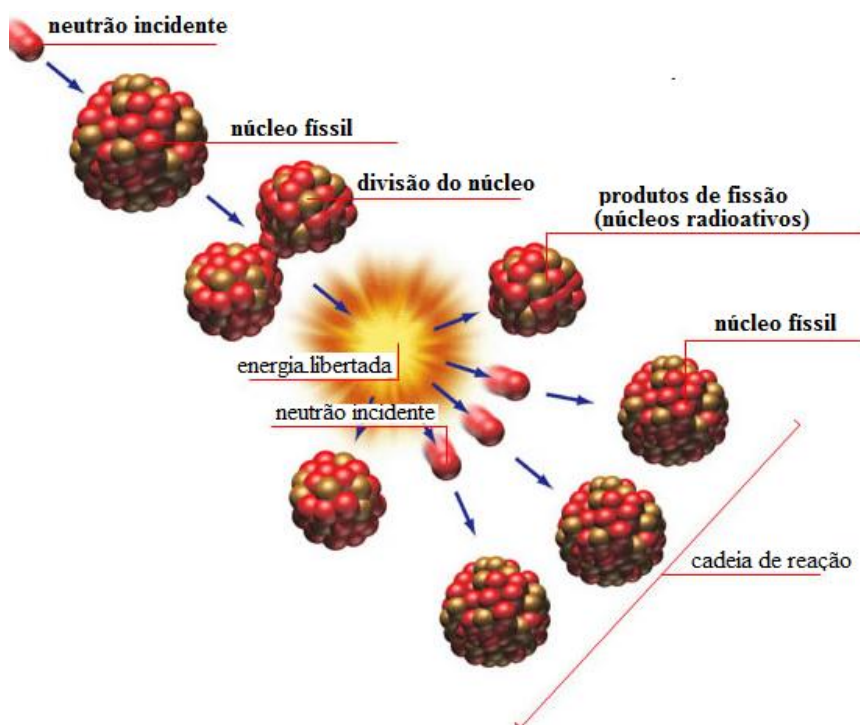
**Figura 5.1 ENIAC (*Electronic Numerical Integrator and Computer*): Primeiro computador digital eletrónico criado em 1946 pelos cientistas norte-americanos, John Mauchly e Presper Eckert (<http://ftp.arl.mil/ftp/historic-computers/>).**

Stanislaw (Stan) Ulam (Figura 5.2), outro cientista de Los Alamos, participou também na reunião final de apresentação do projeto. Este observou que o novo computador eletrónico poderia ser utilizado na realização da amostragem estatística, caída em desuso devido à morosidade dos cálculos. Von Neuman, interessado na sugestão de Ulam, preparou um esboço de uma abordagem estatística para resolver o problema de difusão de neutrões. Metropolis, começou a explorar o novo método de simulação sugerindo o nome de Monte Carlo (o tio de Ulam tinha o hábito de pedir dinheiro à família para ir a Monte Carlo, no Principado do Mónaco).



**Figura 5.2 Stam Ulam: Matemático polaco-americano. Trabalhou no Laboratório Nacional de Los Alamos. Participou no projeto Manhattan e originou o desenho das armas termonucleares Teller-Ulam. Foi um dos inventores no método de Monte Carlo ([http://www.lanl.gov/about/history-innovation/index.php?story\\_id=40&page\\_num=1&row\\_num=0&photo\\_id=384](http://www.lanl.gov/about/history-innovation/index.php?story_id=40&page_num=1&row_num=0&photo_id=384)).**

Para a simulação inicial, Von Neumann sugeriu um núcleo de material físsil rodeado por uma cápsula de material denso (*tamper* ou refletor de neutrões), para a simulação de histórias de neutrões à medida que passam por diferentes interações (a Figura 5.3 mostra um processo típico de fissão nuclear). Assumindo uma distribuição espacial e em velocidade inicial dos neutrões, a ideia seria seguir o desenvolvimento de um número elevado de cadeias de neutrões individuais, como consequência da dispersão, absorção, fissão e fuga.



**Figura 5.3** Processo de fissão nuclear: um neutrão colide com o núcleo do material físsil (por exemplo U-235). Este fica instável e divide-se em dois produtos de fissão menores e mais leves que se desintegram libertando energia sob a forma de raios gama e neutrões. Este neutrões podem originar novas fissões noutros núcleos físsis disponíveis, desencadeando uma reação em cadeia (<http://visual.merriam-webster.com/science/chemistry/matter/nuclear-fission.php>).

De modo a amostrar as funções de densidade de probabilidade associadas a estas interações, von Neumann criou um algoritmo de geração de números pseudo-aleatórios, *middle square method* (143), substituído pelo esquema proposto por Lehmer (144) que gera todos os números aleatórios antes de se repetirem. O método Monte Carlo começou então a despertar o interesse de outros cientistas que publicaram uma série de artigos sobre algoritmos e a utilização do método para a simulação do transporte de partículas (145-148).

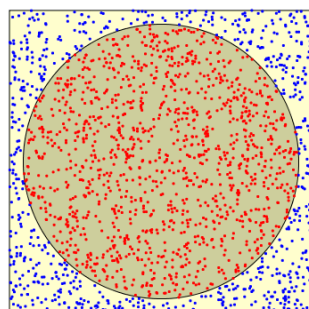
## 5.2. Princípios das simulações de Monte Carlo

O MC é um método numérico para resolução de soluções ou para o cálculo de integrais com base na amostragem de números aleatórios. Descrevem-se em seguida os conceitos de amostragem de números aleatórios e integração numérica.

### 5.2.1. Variáveis aleatórias e números aleatórios

Uma *variável aleatória* corresponde a um valor numérico para o tratamento matemático dos resultados, podendo ser discreta ou contínua. O resultado do lançamento de um dado representa-se, por exemplo, por uma variável aleatória discreta, ao passo que o tempo entre partículas emitidas por uma fonte radioativa, por uma variável aleatória contínua. Para uma dada variável aleatória, definem-se uma função de densidade de probabilidade e uma função de distribuição cumulativa.

Os algoritmos de MC utilizam um programa de computador, um procedimento ou sub-rotina chamada: *gerador de números aleatórios* (RNG). Dado que o resultado de um programa de computador é sempre previsível, os números gerados não são na realidade verdadeiramente aleatórios, pelo que o termo correto é números *pseudoaleatórios*. Para a resolução de um problema complexo é necessária uma grande sequência deste números pseudoaleatórios e, dentro da sequência, os números devem parecer independentes. Para tal, qualquer programa de teste estatístico deve mostrar que os números dentro da sequência não estão correlacionados e, qualquer código de computador, deve produzir o mesmo resultado com diferentes sequências - sequências *pseudodeterministas* ou *pseudoaleatórias*. A Figura 5.4 representa um exemplo de utilização de números aleatórios.



**Figura 5.4 Exemplo da utilização de números aleatórios:** Coloca-se um círculo de área desconhecida dentro de um quadrado de área conhecida e adicionam-se pontos ao quadrado de forma aleatória. A percentagem de pontos dentro do círculo deve aproximar-se à razão entre a área do círculo e a área do quadrado.

Um pseudo-RNG para simulações de radioterapia deve ter as seguintes características:

- O período da sequência deve ser grande o suficiente para que os resultados não sejam correlacionados;
- Deve ser distribuído uniformemente em múltiplas dimensões num intervalo (0,1).

Existem diversos métodos para a geração de números aleatórios. Algoritmos com base na classe de RGNs designada por nos *geradores lineares de congruência* (LCG) têm sido utilizados por diversos códigos de MC para o transporte de partículas, tais como o MCNP devido às suas propriedades (150):

- A sequência é determinística, pelo que simulações repetidas produzem resultados idênticos.
- São muito rápidos, envolvendo apenas um número pequeno de operações aritméticas.
- A inicialização é trivial e a informação de estado para especificação da sequência de uma história é pequena (uma palavra).
- Existe um algoritmo simples para saltar para qualquer ponto na sequência aleatória.
- Utilizando pelo menos 48 *bits* de precisão, o período é grande ( $>10^{14}$ ) e a correlação em série é negligenciável.
- O algoritmo é robusto - não pode falhar.
- Está bem documentado na literatura.

Lehmer (144) introduziu os LCG. Nestes, uma sequência de números inteiros  $I_1, I_2, I_3, \dots$ , entre 0 e  $m - 1$  é gerada pela relação de recorrência:

$$I_{j+1} = (aI_j + c) \mod m, \quad c < m < I_{\max}, \quad (5.1)$$

onde  $a$  é o multiplicador,  $c$  o incremento e  $m$  o módulo.  $I_0$  representa a semente e  $I_{\max}$  o máximo inteiro representado por um computador (por exemplo, numa máquina binária com uma *palavra* de comprimento de 32 *bits*, o maior inteiro sem sinal é  $2^{32}-1$  e o maior inteiro com sinal  $2^{31}-1$ ). A função módulo determina o resto de  $aI_j + c$  dividido por  $m$  (por exemplo,  $35 \mod 16 = 3$ ). As razões  $(aI_j + c)/m$  e  $I_{j+1}/m$  têm o mesmo resto, ou seja,  $I_{j+1}$  é congruente a  $aI_j + c \mod m$ . Este método origina um inteiro pseudo-aleatório no intervalo  $[0, m-1]$ . Para converter para o intervalo  $[0, 1]$ , utiliza-se a relação:  $\eta = I/m$ .

Para um módulo  $m = 2^{31}-1$  e um multiplicador  $a$  de 16807, obtém-se um período de  $m - 1$  (149). Um LCG com um período razoável é satisfatório para a maior parte das simulações físicas, uma vez que o sistema físico introduz aleatoriedade pela aplicação dos mesmo números aleatórios a diferentes processos físicos.

A título de exemplo, o LCG tradicional para o MCNP utiliza os seguintes valores para os parâmetros:  $a = 5^{19}$ ,  $c = 0$ ,  $I_0 = 5^{19}$ ,  $m = 48$ . O algoritmo tradicional de 48 *bits* tem um período de  $7 \times 10^{13}$ . A atualização para algoritmos LCGs de 63 *bits* e a incorporação de um termo aditivo, permite a obtenção de uma período de  $9,2 \times 10^{18}$  (150).

### 5.2.2. Integração numérica

Uma função  $y=f(x)$  deverá ser integrada no intervalo  $[a,b]$ , sendo a área  $A$  envolvida pela função  $f(x)$  dada por (Figura 5.5):

$$A = \int_a^b f(x)dx \quad (5.2)$$

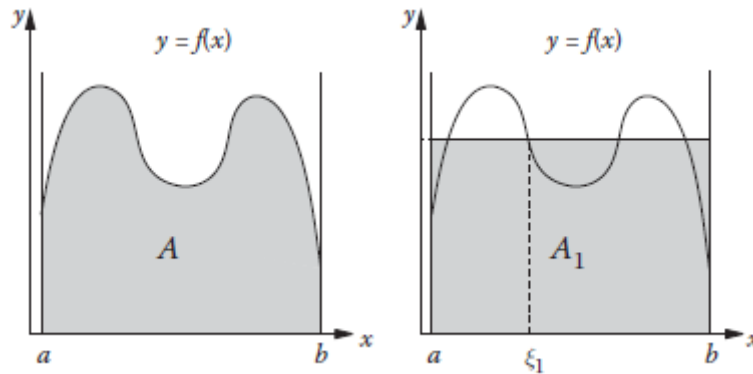
Se o integral não tiver solução analítica, pode aplicar-se um método numérico, tal como a integração de MC, tendo por base uma sequência de números aleatórios distribuídos uniformemente. Um número aleatório,  $\eta_1$ , gerado uniformemente distribuído no intervalo  $[0,1]$  pode ser escalado para o intervalo  $[a,b]$ :

$$\xi_1 = (b-a)\eta_1 + a \quad (5.3)$$

ou seja,  $\xi_1$  é uniformemente distribuído no intervalo  $[a,b]$ .

Numa primeira estimativa, a área  $A_1$  pode ser determinada pelo retângulo dado pelo valor da função num ponto aleatório  $\xi_1$  e o comprimento do intervalo (Figura 5.5):

$$A = (b-a)f(\xi_1) \quad (5.4)$$



**Figura 5.5** Gráfico à esquerda: área  $A$  calculada pela integração da função  $y=f(x)$  no intervalo  $[a,b]$ . Gráfico à direita: Estimativa grosseira da área  $A$  dada pela área do retângulo  $A_1 = (b-a)f(\xi_1)$  (152).

Para melhorar a estimativa, repete-se uma segunda vez, efetuando a média das áreas das duas operações:

$$A_2 = \frac{1}{2} \{ (b-a)f(\xi_2) + A_1 \} = \frac{b-a}{2} \{ f(\xi_1) + f(\xi_2) \} \quad (5.5)$$

Após  $N$  operações com  $N$  números aleatórios, obtém-se:



$$A_N = \frac{b-a}{N} \sum_{i=1}^N f(\xi_i) = (b-a) \langle f(x) \rangle \quad (5.6)$$

com o valor da função médio para  $N$  amostras:

$$\langle f(x) \rangle \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(\xi_i) \quad (5.7)$$

A incerteza da estimativa é dada por (153):

$$A = A_N \pm (b-a) \sqrt{\frac{\langle f^2(x) \rangle - \langle f(x) \rangle^2}{N}} \quad (5.8)$$

onde a média do quadrado do valor da função é definida por:

$$\langle f^2(x) \rangle \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f^2(\xi_i) \quad (5.9)$$

A área  $A_N$  converge para o integral  $A$  no limite  $N \rightarrow \infty$ . A incerteza estatística depende de  $1/\sqrt{N}$ , pelo que esta é reduzida por um fator de 2 quando o número de pontos aleatórios  $N$  aumenta por um fator de 4. Este não é, portanto, um método eficiente em termos de tempo de cálculo.

Assumindo que se tem uma função  $f(\vec{x})$  para ser integrada num volume  $V$  do espaço com  $D$  dimensões. São necessários pontos ou vetores aleatórios uniformemente distribuídos no volume  $V$  multidimensional. Como o volume  $V$  tem  $D$  dimensões, são precisos  $D$  números aleatórios para formar um ponto aleatório. Assim, precisam-se  $D \times N$  números aleatórios para simular  $N$  pontos aleatórios,  $\vec{\xi}_1, \dots, \vec{\xi}_N$ . O teorema básico da integração de MC é dado por (153):

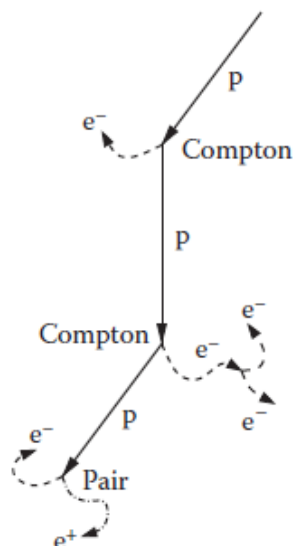
$$\int dV f(\vec{x}) \approx V \langle f(\vec{x}) \rangle \pm V \sqrt{\frac{\langle f^2(\vec{x}) \rangle - \langle f(\vec{x}) \rangle^2}{N}} \quad (5.10)$$

com.

$$\langle f(\vec{x}) \rangle \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(\vec{\xi}_i) \quad \text{e} \quad \langle f^2(\vec{x}) \rangle \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f^2(\vec{\xi}_i) \quad (5.11)$$

Para a resolução de problemas de radioterapia, como o cálculo de dose, é necessária esta integração numérica multidimensional para a resolução das equações do sistema de transporte acoplado de fótons e eletrões. O sistema diz-se acoplado porque os eletrões influenciam o transporte de fótons (*bremsstrahlung*) e *vice versa* (dispersão de *Compton*, absorção fotoelétrica, produção de pares).

O ponto aleatório do espaço multidimensional amostrado designa-se por *história da partícula*, isto é, todas as partículas secundárias geradas a partir de uma partícula primária. A Figura 5.6 apresenta um exemplo de uma história de partícula, mostrando esquematicamente o que acontece durante uma simulação de transporte de radiação por MC.



**Figura 5.6** Exemplo de uma história de partícula a começar com um fóton primário  $p$  (linhas contínuas) que gera fótons secundários  $p$  (linhas contínuas) e elétrons  $e^-$  (linhas a tracejado) e positrões  $e^+$  (linhas a traço-ponto) via eventos de interações de *Compton* e produção de pares (152).

A simulação tem em conta a geometria do problema (cabeça do LINAC, fantoma anatomia do paciente, etc), assim como as secções eficazes para os meios de transporte. No exemplo da Figura 5.6 devem ser amostradas a distância ao primeiro local de interação da partícula primária (com base na secção eficaz do meio correspondente) e, no local de interação, o tipo de interação (neste caso, dispersão de *Compton*). Os parâmetros das partículas secundárias (energias e ângulos de interação) são determinados pela utilização de secções eficazes diferenciais e as correspondentes funções de distribuição de probabilidade.

### 5.3. Simulações de Monte Carlo em radioterapia e dosimetria clínica

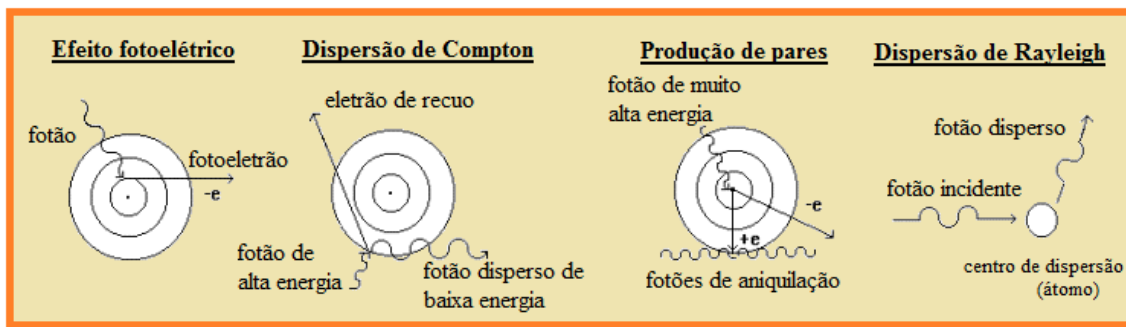
Para o cálculo de dose num paciente, as bases físicas do MC são conceptualmente mais simples relativamente aos algoritmos analíticos, uma vez que consistem numa simulação direta da realidade, não envolvendo aproximações complexas ou modelos de deposição de dose. Para a compreensão da técnica de MC, é apenas necessário o conhecimento da física das várias interações (por exemplo, um elétron a libertar um fóton de *bremsstrahlung*) (154).

O elevado número de interações sofridas pelos elétrons, fazem com que a simulação evento-a-evento não seja prática num computador atual. Berger (155)

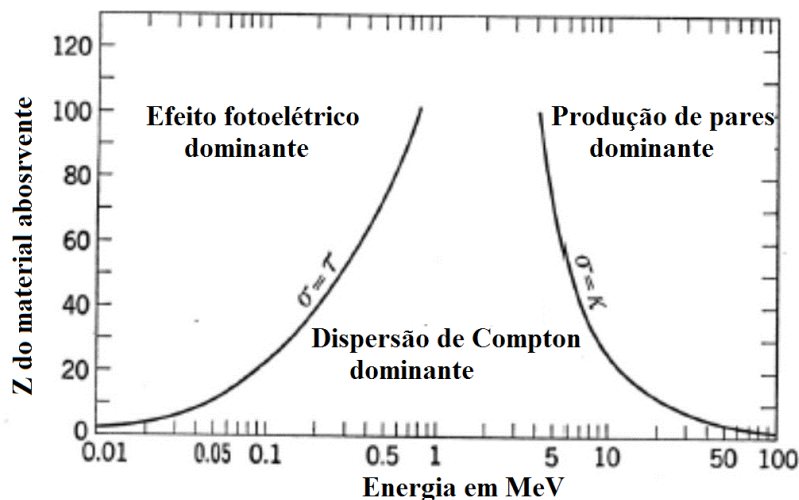
descreve, em 1963, a técnica da *história condensada* para o transporte de eletrões, que está na base dos códigos modernos de MC de transporte eletrão-fotão relevantes para a física médica. Numa simulação de história condensada, o efeito de múltiplas interações com pequenas variações na energia e/ou direção, é combinado numa interação única, virtual, de grande efeito. O código ETRAN foi desenvolvido por Berger e Seltzer (156) com base nestas ideias que são agora a base do transporte de eletrões no código MCNP (157), mas foi o lançamento do código EGS4 em 1985 (158) que serviu de catalisador à utilização do método nos cálculos de dose de radioterapia. Apesar do código EGS ser ainda o mais utilizado em simulações de física médica, encontram-se disponíveis outros códigos, tais como PENELOPE e GEANT4, para além do MCNP. O MNCPX foi escolhido para as simulações deste trabalho, aproveitando-se a experiência do Grupo de Investigação de Proteção e Segurança Radiológica do C2TN/IST com a utilização deste código.

Tem-se mostrado, através de diversos estudos, que o MC permite o cálculo preciso de distribuições de dose para radioterapia clínica, particularmente em tecidos heterogéneos onde o efeito do transporte de eletrões não é tratado de forma precisa com algoritmos de dose convencionais (determinísticos) (154). No entanto, os longos tempos de cálculo associados às simulações de MC, têm tornado este método impraticável para a rotina da dosimetria clínica. Mesmo sem uma utilização direta na dosimetria clínica, o MC representa um papel importante na planimetria dos tratamentos de radioterapia, uma vez que os *kernels* de deposição de energia utilizados nos algoritmos convolução/superposição têm sido calculados através de técnicas de MC. Fatores para protocolos de calibração do LINAC (154, 159), assim como o desenho de componentes das cabeças dos ALs, têm também sido derivados de simulações de MC (160, 161). Por outro lado, o desenvolvimento de códigos mais rápidos otimizados para radioterapia e processadores mais eficazes, têm permitido reduzir o tempo de cálculo e, muitos vendedores de sistemas de planeamento comerciais já têm soluções com base em métodos de MC (154).

Na gama de energias de interesse para EBRT (MeV), os fótons interagem com a matéria através de quatro processos principais: dispersão de *Compton*, produção de pares, efeito fotoelétrico e dispersão de Rayleigh (Figura 5.7). Os três primeiros transferem energia de um campo de radiação de fótons para eletrões. A dispersão de Rayleigh é elástica, não havendo perdas de energia. A dispersão de *Compton* é o processo dominante, apesar da produção de pares se tornar mais importante em energias mais elevadas e nos componentes de elevado Z da cabeça do LINAC (Figura 5.8).



**Figura 5.7** Processos de interação dos fótons com a matéria. **Efeito fotoelétrico:** o fóton transfere toda a sua energia para o elétron orbital. O elétron sai do átomo com energia cinética igual à diferença entre a energia do fóton incidente e a sua energia de ligação. **Dispersão de Compton:** Fóton de alta energia interage com um elétron orbital. A energia transferida é partilhada entre o elétron de recuo e o fóton disperso. **Produção de pares:** Fóton com energia superior a 1,02 MeV passa próximo de um núcleo com elevado  $Z$ . O fóton interage com o núcleo, originando um par elétron-positrão. Estas partículas aniquilam-se produzindo dois fótons de 511 keV. **Dispersão de Rayleigh:** Fóton interage com o átomo sem perda de energia, mas com alteração angular em direção.



**Figura 5.8** Importância relativa dos três principais tipos de interação dos fótons com a matéria. As curvas mostram os valores de  $Z$  do material em função da energia da partícula para a qual são igualmente prováveis dois tipos efeitos.

Quando os elétrons atravessam a matéria sofrem um grande número de interações elásticas e perdem energia através de dois processos principais: colisões inelásticas com átomos e moléculas e interações radiativas. As colisões inelásticas resultam em excitações e ionizações, com produção de elétrons secundários. As perdas de energia radiativa ocorrem na forma de *bremsstrahlung* e aniquilação de pósitrons e transferem a energia de volta aos fótons, originando o acoplamento dos campos de radiação dos elétrons e fótons.

Uma solução para o problema do transporte de partículas na matéria pode ser obtida por simulação analógica de MC, na qual todas as interações das partículas são

simuladas. No entanto, esta simulação analógica não é prática para o transporte de partículas carregadas devido ao elevado número de interações que estas sofrem até serem localmente absorvidas. Por este motivo, os códigos de MC utilizam esquemas de histórias condensada para o transporte de partículas carregadas.

Esta técnica tem por base a observação de que a grande maioria das interações eletrónicas conduzem a variações muito pequenas na energia (são elásticas ou semielásticas) e/ou direção do eletrão. Estes pequenos efeitos das interações podem ser agrupados em poucas histórias condensadas e o seu efeito cumulativo é tido em conta pela amostragem das alterações da energia, direção e posição a partir da distribuição de interações únicas (por exemplo, dispersão múltipla, poder de paragem etc.).

Berger descreveu duas classes de histórias condensadas. Na classe I todas as colisões são sujeitas a agrupamento. O efeito da criação de partículas secundárias acima de um determinado limiar de energia são tidas em conta pelo estabelecimento e transporte de um número apropriado de partículas secundárias, independentemente das perdas de energias que ocorrem na interação.

Num esquema de classe II as interações dividem-se em *hard* e *soft*. Os dois tipos de colisão distinguem-se por um limiar de perda de energia cinética,  $E_c$ . As colisões *soft* (transferência de energia  $< E_c$ ) estão sujeitas a agrupamento, como na classe I. A mudança de direção da partícula devida a muitos ângulos pequenos é simulada por um único ângulo grande de dispersão múltipla. As colisões *hard* (transferência de energia  $> E_c$ ) são simuladas de forma analógica.

É ainda possível limitar a distância máxima percorrida numa história condensada, pelo que o final de uma história condensada é determinado pela dimensão do passo máximo ou pela próxima interação *hard*. A Figura 5.9 mostra a história completa de um eletrão simulado por dispersão múltipla. Os eletrões movem-se em linhas retas durante um passo de história condensada, mudando de direção entre limites do passo (Figura 5.9) ou devido a dispersão múltipla no fim do passo (Figura 5.10).

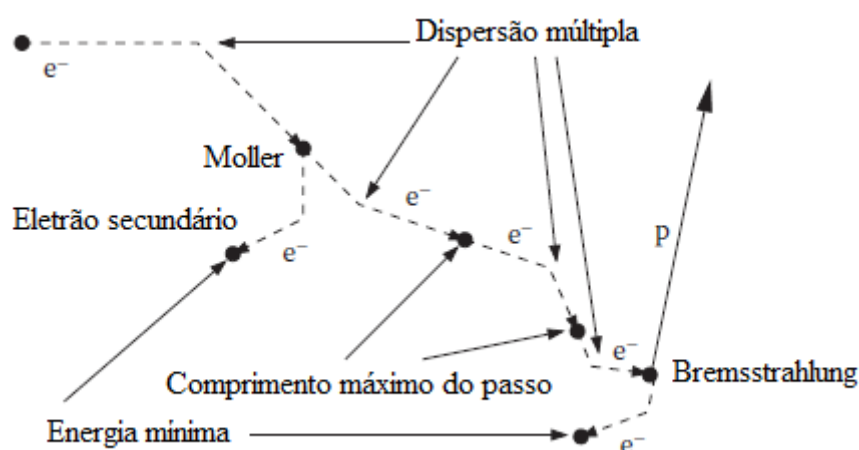


Figura 5.9 Exemplo da história de uma partícula começando por um eletrão primário  $e^-$  (linha a tracejado) através de eventos de dispersão múltipla, dispersão eletrão-eletrão de Moller e produção de *bremsstrahlung*, originando eletrões secundários  $e^-$  (linhas a tracejado) e fótons secundários  $p$  (linha contínua) (152).

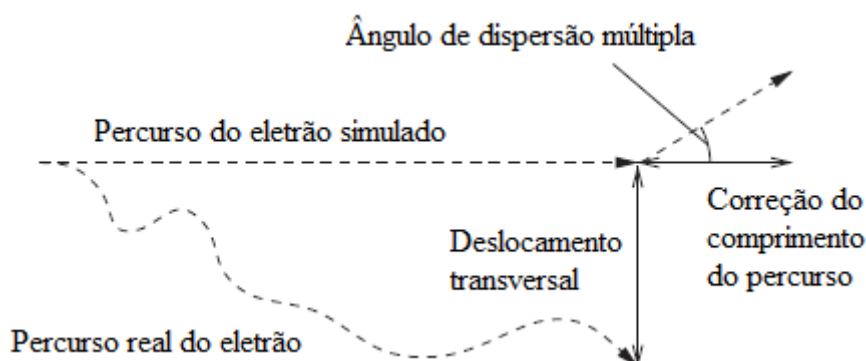


Figura 5.10 Comparação do percurso de um eletrão simulado através da técnica da história condensada e dispersão múltipla com o possível percurso real do mesmo eletrão. Como resultado do transporte por história condensada, o comprimento do percurso simulado tem de ser corrigido e tem de ser em conta um deslocamento transversal (152).

#### 5.4. MCNPX

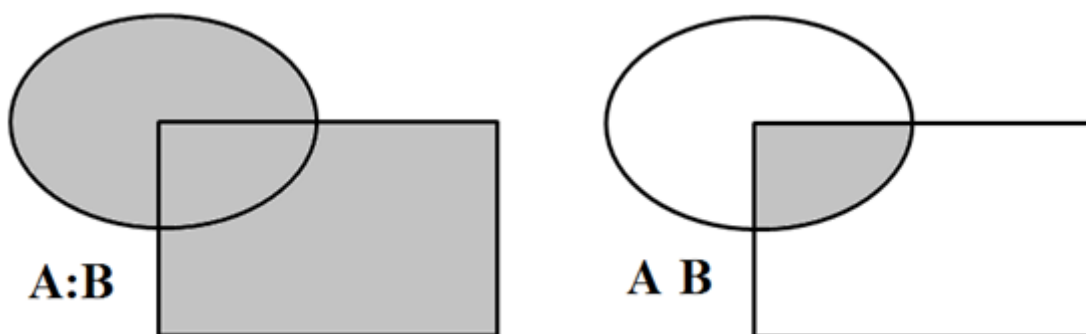
O primeiro código de MC desenvolvido em Los Alamos para o transporte de partículas foi o MCS em 1963 seguindo-se o MCN (*Monte Carlo Neutron*) em 1965 (162). O MCN permitia a resolução de problemas de neutrões a interagir com a matéria numa geometria tri-dimensional e utilizava os dados físicos armazenados separadamente em bibliotecas. Em 1973 surge o código MCNG acoplando aos neutrões o tratamento de fótons de alta energia e, em 1977, o MCNP (na altura *Monte Carlo Neutron Photon*, agora *Monte Carlo N-Particle*), que permitia o tratamento de fótons até 1 keV. O MCNP3 foi lançado em 1983 escrito no padrão ANSI Fortran 77 e, em 1990, o MCNP4 na versão UNIX que incluía algumas características adicionais, entre

elas o transporte de eletrões. O MCNPX começou em 1994 como uma extensão do MCNP4B para todas as partículas e todas as energias (163).

O MCNP é um código de MC desenhado para seguir vários tipos de partículas numa vasta gama de energias (162). Permite a utilização em diversos modos de transporte: neutrão, fóton, eletrão, combinação neutrão/fóton, neutrão/fóton/eletrão, fóton/eletrão ou eletrão/fóton. As energias de fóton podem variar entre 1 keV e 100 GeV e, as de eletrão, de 1 keV a 1 GeV. O ficheiro de *input* criado pelo utilizador contém informação sobre as especificações da geometria, a descrição do material e selecção das secções eficazes, características da fonte de radiação, tipos de *tallies* e técnicas de redução de variância para melhoria da eficiência do cálculo. O código MCNPX foi criado como uma extensão do código MCNP para todas as partículas e energias (163). As simulações neste trabalho foram realizadas com o código MCNPX (versão 27a) e as tabelas de secções eficazes *.p04* da biblioteca ENDF/B-VI.8 da National Nuclear Data Center (164), que têm por base a *Evaluation Photon Data Library* (EPDL97) (165). Estas tabelas contêm as secções eficazes para os efeitos de dispersão coerente, incoerente (Compton), efeito fotoeléctrico e produção de pares de 1 keV a 100 GeV para materiais de  $Z = 1$  a 100.

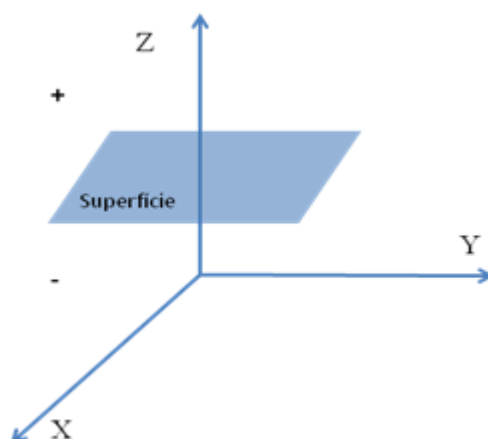
#### 5.4.1. Especificação

O MCNPX trata a geometria, primariamente, em termos de regiões ou volumes (células geométricas) limitados por superfícies de primeiro ou segundo grau (163). As células são definidas por intersecções, uniões e complementos de regiões, contendo ainda materiais definidos pelo utilizador. A Figura 5.11 mostra a união e intersecção de duas regiões A e B representadas pelas regiões sombreadas.



**Figura 5.11** Esquerda: união de A com B (A:B ou "A" ou "B"). Direita: Intersecção de A com B (A B ou "A" e "B").

As superfícies são referidas em coordenadas cartesianas e, uma superfície é funcionalmente representada por  $f(x,y,z)=0$ . Cada superfície tem um lado "positivo" e um lado "negativo", pelo que um ponto no qual  $f(x,y,z) > 0$ , se posiciona do lado positivo e, um ponto no qual  $f(x,y,z) < 0$ , do lado negativo (Figura 5.12).



**Figura 5.12** Representação de uma superfície num eixo de coordenadas cartesianas perpendicular ao eixo dos ZZ. O sinal "+" representa direção positiva em relação à superfície e, o sinal "-", direção negativa.

Superfícies como planos, esferas, cilindros e cones, entre outros, podem ser definidos por equações. Os tipos de superfícies, respetivas equações, mnemónicas que especificam o tipo de superfície e ordem de entrada no comando podem encontrar-se na Tabela 5-4 do MCNPX *User's Manual* Versão 2.6.0, Abril 2008, LA-CP-07-1473 (163). No exemplo da Figura 5.12, a mnemónica para o plano no eixo dos ZZ seria PZ, a equação geral de um plano  $Ax+By+Cz-D=0$ , pelo que, para uma superfície normal ao eixo dos ZZ,  $z-D=0$ .

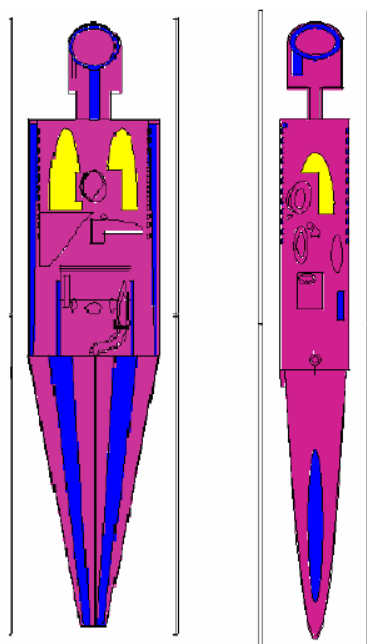
É ainda possível definir superfícies como *macrobodies*. A superfície do *macrobody* é decomposta internamente em equações de superfícies. O espaço dentro de um *macrobody* é negativo com respeito à sua superfície. Exemplos de *macrobodies* são cubos, paralelepípedos, esferas, cilindros, prismas, entre outros. Na Tabela 5.1 apresentam-se os tipos de *macrobodies* disponíveis no MCNPX (166).

**Tabela 5.1** *Macrobodies* disponíveis no MCNP

Mnemonic	Tipo de corpo
BOX	Caixa ortogonal orientada arbitrariamente
RPP	Paralelepípedo retangular
SPH	Esfera
RCC	Cilindro circular direito
RHP ou HEX	Cilindro hexagonal direito
REC	Cilindro elíptico direito
TRC	Cone truncado de ângulo direito
ELL	Elipsóide



A Figura 5.13 mostra um exemplo de um fantoma ORNL MIRD (Medical Internal Radiation Dose) criado por investigadores da Universidade de Hanyang na Coreia implementado a partir de *macrobodies* do MCNP.



**Figura 5.13** Secções coronal (esquerda) e sagital (direita) do fantoma ORNL MIRD a partir do visualizador de geometria do MCNP (167).

#### 5.4.2. Comandos de dados

Os comandos de dados mais comuns para aplicações em física médica são: tipo de problema, especificação da fonte, especificação das *tallies* e especificação dos materiais e secções eficazes (167). Só é permitida a utilização de um comando de dados com o mesmo número ou designações do tipo de partícula. Por exemplo, são aceites *M1* e *M2*, assim como *CUT:N* e *CUT:P*, mas não, dois *M1* ou dois *CUT:N*.

##### 5.4.2.1. Tipo de problema: Comando *Mode*

O comando *Mode* especifica que partículas no problema devem ser criadas e seguidas da seguinte forma: *MODE x<sub>1</sub> ... x<sub>i</sub>*, onde  $x_i = N$ , para o transporte de neutrões, *P*, para o transporte de fótons e *E* para o transporte de eletrões ou positrões. Caso o comando *MODE* seja omitido, assume-se *MODE N*.

##### 5.4.2.2. Especificação dos materiais e secções eficazes

A especificação dos materiais que preenchem as células envolve os seguintes elementos: a) definição de um material único, b) a composição elementar e c) as tabelas de secções eficazes a serem usadas. O MCNPX identifica os isótopos e elementos pelo designado ZAID. Os elementos são identificados com um ZAID de 100 x Z (número

atómico), adicionando-se a massa atómica,  $A$ , nos isótopos ( $ZAID = 100 \times Z + A$ ). O comando é dado da seguinte forma:

$M_n$  ZAID1.##L FRAÇÃO1 ZAID2.##L FRAÇÃO2 ...

onde  $M_n$  é o nome do comando para o material seguido pelo número,  $n$ , do material no comando.  $ZAID$  é o número atómico do material,  $Z$ , seguido pela massa atómica do isótopo. Opcionalmente, segue-se a extensão da biblioteca de dados na forma .##L (ponto, dois dígitos, uma letra). Como já referido, as simulações deste trabalho foram realizadas com recurso às tabelas de secções eficazes .04p da biblioteca ENDF/B-VI.8 da National Nuclear Data Center (164), que têm por base a *Evaluation Photon Data Library* (EPDL97) (165). Uma lista completa das bibliotecas de bases de dados utilizadas em conjunto com o MCNPX pode ser encontrada na Tabela G-4 do MCNPX *User's Manual* Versão 2.6.0, Abril 2008, LA-CP-07-1473 (163). A *FRAÇÃO* corresponde à fração atómica ou à fração de peso (se a entrada for dada como um número negativo). Segue-se um exemplo para a especificação de água ( $H_2O$ ), como material:

M1 1001.04p 2 8016.04p 1 \$ água, em frações atómicas

M1 1001.04p -0.111898 8016.04p -0.888102 \$ água, em frações de peso

#### 5.4.2.3. Especificação da fonte

O MCNP permite a especificação de uma grande variedade de condições de fonte, com especificação das distribuições de probabilidade para as variáveis da fonte: energia, tempo, posição e direcção e para outros parâmetros tais como células ou superfícies iniciais (162). Possibilita ainda a especificação da extensão geométrica da fonte.

A fonte e tipo de partículas de radiação são especificadas através do comando SDEF, contendo as variáveis e características de todas as fontes no problema. Genericamente, define-se da seguinte forma: SDEF *fonte variável* = *especificação*. A especificação de uma variável da fonte é, normalmente, um valor explícito ou um número de distribuição. Só é permitido um tipo de partícula numa fonte SDEF. As variáveis de fontes mais comuns para a especificação do comando SDEF, encontram-se listadas na Tabela 5.2.

**Tabela 5.2 Variáveis mais comuns usadas para a especificação geral da fonte SDEF (163).**

Variável	Significado	Pré-definição
CEL	Célula	Determinado a partir da posição da partícula
SUR	Superfície	SUR = 0 (a fonte corresponde a uma célula)
ERG	Energia (MeV)	14 MeV
DIR	$\mu$ , co-seno do ângulo entre VEC e a direção do voo das partículas	Volume: $\mu$ distribuído uniforme entre [-1, 1] (fonte isotrópica) Superfície: $p(\mu)=2\mu$ para $\mu \in [0, 1]$ (distribuição co-seno)
VEC	Vetor de referência para DIR	Volume: necessário, a menos seja isotrópico Superfície: normal à superfície com sinal determinado por NRM
NRM	Sinal da superfície normal	+1
POS	Ponto de referência para a amostragem da posição	0,0,0
RAD	Distância radial da posição a partir de POS ou AXS	0
EXT	Célula: distância a partir de POS ao longo de AXS Superfície: co-seno do ângulo a partir de AXS	0
AXS	Vetor de referência para EXT e RAD	Sem direção
X	Coordenada $x$ de posição	Sem X
Y	Coordenada $y$ de posição	Sem Y
Z	Coordenada $z$ de posição	Sem Z
PAR	Tipo de partículas que a fonte irá emitir	1, $n$ = <i>neutrão</i> se MODE N, N P, ou P E 2, $p$ = <i>fotão</i> se MODE P ou P E 3, $e$ = <i>elétron</i> se MODE E 4, $f$ = <i>positrão</i> se MODE E

Há dois outros comando que são muitas vezes utilizados em conjunto com o SDEF: *Source Information*, SI, e *Source Probability*, SP. O SI define-se da seguinte forma:

*SIn opção*  $I_1 \dots I_k$ ,

onde, por pré-definição *opção* = *H*. O parâmetro  $n$  representa o número de distribuição (1-999) e deve ser consistente com o comando SDEF. O parâmetro *opção* indica a forma como valores  $I_i$  devem ser interpretados: *H* indica que os valores são fronteiras binárias para uma distribuição tipo histograma, para variáveis escalares; *L*, valores discretos para a variáveis da fontes; *A*, pontos onde se define uma distribuição de densidade de probabilidade; e *S* que se seguem números de distribuição. Os valores  $I_1 \dots I_k$  são os valores variáveis da fonte ou números de distribuição.

O SP define-se como:

$SP_n \text{ opção } P_1 \dots P_k,$

onde por pré-definição  $\text{opção} = D$ , ou

$SP_n \text{ } f \text{ } a \text{ } b.$

Tal como no SI,  $n$  representa o número de distribuição (1-999) que deve ser consistente com os comandos SDEF e SI e,  $\text{opção}$ , a forma como os valores  $p_i$  devem ser interpretados:  $D$  indica as probabilidades das secções para uma distribuição  $H$  ou  $L$  no comando SI correspondente;  $C$  probabilidades acumuladas das secções para uma distribuição  $H$  ou  $L$ ;  $V$  é utilizado para distribuições em células e indica que a probabilidade é proporcional ao volume da célula. Os valores  $P_1 \dots P_k$  são as probabilidades das variáveis da fonte. No segundo formato apresentado,  $f$  é um negativo que designa uma função pré-definida caracterizada por  $a$  e  $b$ . Na Tabela 5.3 apresentam-se as funções analíticas pré-definidas usadas para a definição de uma função de densidade de probabilidade contínua para a variável da fonte:

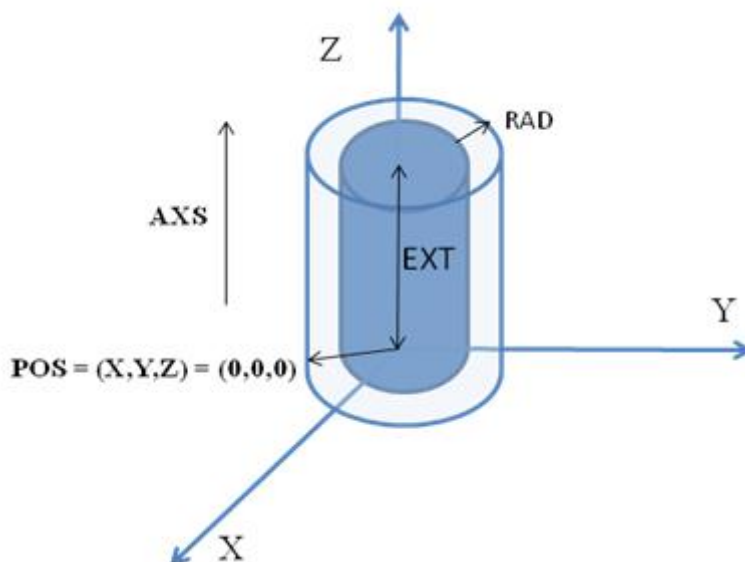
**Tabela 5.3 Funções pré-definidas para a especificação de probabilidade da fonte**

Variável da fonte	Número da função de parâmetros de entrada	Descrição
ERG	-2 a	Espectro de fissão de Maxwell
ERG	-3 a b	Espectro de fissão de Watt
ERG	-4 a b	Espectro de fusão Gaussiana
ERG	-5 a	Espectro de evaporação
ERG	-6 a b	Espectro de fusão Gaussiana de velocidade de Muir
ERG	-7 a b	Dispersão
DIR, RAD, ou EXT	-21 a	Lei da potência: $p(x)=c/x^a$
DIR ou EXT	-31 a	Exponencial: $p(\mu)=ce^{a\mu}$
X, Y, ou Z	-41 a b	Distribuição Gaussiana das coordenadas de posição $x,y,z$

A título de exemplo, para a definição de uma fonte cilíndrica, como a usada para simulação da fonte de I-125 para a LDRBT (Figura 3.9), é necessário definir os seguintes parâmetros geométricos: POS, RAD, EXT e AXS (Figura 5.14). Para uma emissão de raios gama com o espectro de radiação da Tabela 7.3, tem-se:

```
SDEF  ERG=D1  PAR=2  POS=0 0 0  RAD=D2  EXT=D3  AXS=0 0 1
SI1  0.027202  0.027472  0.03098  0.03171  0.03549
SP1  0.406     0.757     0.202    0.0439   0.0668
SI2  0.025     0.025175
```

```
SP2 -21    1
SI3  0     0.28035
SP3 -21    0
```



**Figura 5.14 Ilustração do exemplo da definição do comando SDEF do MCNP para uma fonte cilíndrica.**

A posição, POS, no exemplo (Figura 5.14), é definida na origem do eixo. O raio da fonte, RAD, corresponde à distância entre o cilindro de prata e o limite do revestimento de AgBr/AgI (ver secção 3.2.1). A função de probabilidade do raio segue a lei da potência, com  $a = 1$  ( $p(x)=c/x^1$ ). A extensão, EXT, é dada pelo comprimento da fonte. A função de probabilidade do raio segue a lei da potência, com  $a = 0$  ( $p(x)=c$ ). O vetor de referência, AXS, representa a fonte cilíndrica com extensão definida ao longo do eixo dos ZZ: X Y Z = 0 0 1.

Para a emissão do LINAC considerando-se uma fonte pontual de elétrons de 15 MeV a emitir no sentido negativo de Z com uma distribuição Gaussiana da intensidade em X e Y (154), tem-se:

```
SDEF   ERG=15  PAR=3  DIR= -1  VEC=0 0 1  X=D1  Y=D2  Z=0
SP1 -41 0.17 0
SP2 -41 0.17 0
```

Aqui, o comando SP define funções de probabilidade com distribuição Gaussiana em X e Y do tipo  $p(t)=c \exp [-(1,6651092(t-b)/a^2)]$ , onde  $a$  é a largura a meia altura e  $b$  a média em centímetros.

#### 5.4.2.4. Especificação da *tally*

O MCNPX regista os aspetos do comportamento médio das partículas, tais como fluxos e deposição de energia, em *tallies*. A Figura 5.4 resume os diferentes tipos de *tallies* disponíveis no MCNPX.

**Tabela 5.4 Tipos de *tallies* disponíveis no MCNPX (163).**

<b>Tally</b>	<b>Descrição</b>	<b>Unidades Fn</b>	<b>Unidades *Fn</b>
<b>F1</b>	Corrente integrada ao longo de uma superfície	partículas	MeV
<b>F2</b>	Fluxo médio ao longo de uma superfície	partículas/cm <sub>2</sub>	MeV/cm <sup>2</sup>
<b>F4</b>	Fluxo médio ao longo de uma célula	partículas/cm <sub>2</sub>	MeV/cm <sup>2</sup>
<b>F5a</b>	Fluxo num ponto ou detetor em anel	partículas/cm <sub>2</sub>	MeV/cm <sup>2</sup>
<b>F6</b>	Deposição de energia média ao longo de uma célula	MeV/g	jerks/g
<b>+F6</b>	Aquecimento de colisão	MeV/g	N/A
<b>F7</b>	Deposição de energia de fissão média ao longo de uma célula	MeV/g	jerks/g
<b>F8</b>	Distribuição de pulsos de energia criados num detetor por radiação	pulsos	MeV
<b>+F8</b>	Deposição	Carga	N/A

As *tallies* F1, F2, F4 e F5 são *tallies* de corrente numa superfície (F1), fluxo médio numa superfície (F2), fluxo médio numa célula (F4) e fluxo num ponto ou anel (F5). As *tallies* F6 e F7 dão a deposição de energia numa célula. As *tallies* são normalizadas para uma partícula emitida pela fonte. Adicionando um asterisco (\*Fn) as unidades são alteradas numa *tally* de energia.

Para além dos tipos de *tallies* apresentados na Tabela 5.4, o MCNPX permite ainda a utilização de *mesh tallies*. Estas permitem a visualização gráfica do fluxo de partículas, dose ou outras quantidades numa grelha retangular, cilíndrica ou esférica, sobreposta na geometria do problema. As partículas são seguidas através da *mesh* independente como parte do transporte normal do problema.

As principais *tallies* utilizadas neste trabalho foram a \*F4 e a F6, dois estimadores *track length*, o primeiro da fluência de energia e, o segundo da deposição de energia. A *tally* F6 é equivalente à *tally* F4, mas multiplicada por um multiplicador dependente de energia.

As unidades das *tallies* de aquecimento são MeV/g.

### 5.4.3. A física

#### 5.4.3.1. Transporte de fotões no MCNPX

O MCNP tem dois modelos para o transporte de fotões: simples, que ignora a dispersão coerente de Thomson e fotões fluorescentes provenientes da absorção fotoelétrica ou detalhado, incluindo os resultados destes dois processos (162). Os eletrões ejetados pela interação do fóton com o meio podem ser tratados de três formas:

1) Simulação em modo fóton-eletrão (MODE P, E): o transporte de eletrões é ativado e todos os eletrões produzidos são armazenados e posteriormente transportados;

2) Simulação em modo unicamente de fóton (MODE P): a produção de eletrões é ativada, mas unicamente para o seu transporte. É utilizado o modelo *Thick Target Bremsstrahlung*, no qual os eletrões são produzidos e supõe-se uma atenuação local. Não é tida em conta a produção de fotões devida à interação destes eletrões.

3) Se for especificado IDES=1 no comando PHYS:P, são desativados tanto a produção, como o transporte de eletrões, considerando-se que toda a energia é depositada no local de interação do fóton.

#### 5.4.3.2. Transporte de eletrões no MCNPX

Ao contrário das partículas neutras, como os fotões e neutrões, cuja interação é caracterizada por colisões relativamente pouco frequentes e isoladas, o transporte de eletrões é dominado por forças de Coulomb de longo alcance, resultado em muitas e pequenas interações e, como tal, num aumento considerável da complexidade computacional (ver secção 5.3.).

A técnica da história condensada descrita por Berger (155) foi utilizada por Berger e Stephen M. Seltzer para o desenvolvimento dos códigos ETRAN para o transporte de eletrões e fotões (168). Estes códigos serviram de base para as *Integrated TIGER Series* (169), um sistema de códigos para o transporte de eletrões e fotões para uso geral. A física dos eletrões do MCNP é essencialmente aquela das *Integrated TIGER Series*, versão 3.0 (162).

O percurso aleatório condensado para eletrões pode ser considerado em termos de uma sequência de conjuntos de valores:

$$(0, E_0, t_0, \mathbf{u}_0, \mathbf{r}_0), (s_1, E_1, t_1, \mathbf{u}_1, \mathbf{r}_1), (s_2, E_2, t_2, \mathbf{u}_2, \mathbf{r}_2), \dots$$

onde  $s_n$ ,  $E_n$ ,  $t_n$ ,  $u_n$  e  $r_n$  são o comprimento total do percurso, a energia, o tempo, a direção e a posição do eletrão no final de  $n$  passos. Em média, a energia e o comprimento do percurso relacionam-se por:

$$E_{n-1} - E_n = - \int_{s_{n-1}}^{s_n} \frac{dE}{ds} ds, \quad (5.12)$$

onde  $-dE/ds$  é o poder de paragem total em energia por unidade de comprimento. Esta quantidade depende da energia e do material no qual o eletrão se encontra a mover. A sequência de comprimentos de percurso é escolhida de forma que:

$$\frac{E_n}{E_{n-1}} = k, \quad (5.13)$$

para  $k$  constante. O valor mais comum é  $k = 2^{-1/8}$ , que resulta numa perda média de energia por passo de 8,3%.

#### 5.4.5. Redução da variância

O desafio da utilização de métodos de MC, tal como o MCNPX, é a minimização do tempo de cálculo necessário à obtenção de um erro estatístico aceitável. Como uma simulação direta pode requerer muitas histórias para a obtenção de resultados aceitáveis, torna-se útil a utilização de técnicas quer para a redução do erro de uma *tally* (ou a sua variância) para um tempo de computação fixo, quer para a redução do tempo de computação para alcançar o mesmo erro relativo.

Exemplos de classes de redução de variância são os *Métodos de Truncamento* e os *Métodos de Controlo de População*. Os primeiros dizem respeito a técnicas para simplificação da geometria do modelo e da física usada para a simulação do transporte das partículas. Os segundos são exemplos de simulações não analógicas onde o processo de simulação é modificado fazendo com que certos eventos sejam mais ou menos prováveis do que o que ocorreria na natureza. Nos Métodos de Controlo de População, o número de partículas em regiões de alta/baixa importância é artificialmente aumentado/reduzido.

##### 5.4.5.1. Variância da *tally*

Numa dada simulação de MC, a  $i$ -ésima história contribui com uma contagem  $x_i$  para a *tally*. Se a partícula não chega a atingir a região da *tally* então  $x_i = 0$ . Por outro lado, se a partícula alcança a *tally* sem interação,  $x_i$  pode ter um valor muito elevado. A probabilidade de uma dada história contribuir para a contagem entre  $x$  e  $x+dx$  é denotada por  $p(x)dx$ , onde  $p(x)$  é a função de distribuição de probabilidade. Numa simulação de MCNPX procura-se a contagem média ou valor esperado de  $x$ ,  $\langle x \rangle$ :

$$\langle x \rangle \equiv \int_0^{\infty} xp(x)dx \quad (5.14)$$

O MCNPX aproxima  $\langle x \rangle$  pela média  $\bar{x}$  das contagens de  $N$  partículas:



$$\bar{x} \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (5.15)$$

À medida que  $N \rightarrow \infty$ ,  $\bar{x} \rightarrow \langle x \rangle$  desde que seja  $\langle x \rangle$  finito.

A variância nas diferentes contagens  $x_i$  é medida pelo desvio padrão da população (histórias) que, para um número elevado de partículas  $N$  corresponde a:

$$\sigma^2 \equiv \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \cong \overline{x^2} - \bar{x}^2 \quad (5.16)$$

onde

$$\overline{x^2} \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2 \quad (5.17)$$

A variância da média  $\bar{x}$  é então dada por:

$$\sigma_{\bar{x}}^2 = \frac{1}{N} \sigma^2 \quad (5.18)$$

#### 5.4.5.2. Erro relativo e FOM

Nos métodos de redução de variância a simulação é alterada de forma a que a distribuição  $p(x)$  produza menos contagens a zero e se torne mais concentrada na sua média  $\langle x \rangle$ . Desta forma, a variância da média  $\sigma_{\bar{x}}^2$  será inferior à distribuição  $p(x)$  analógica e a estimativa da média mais precisa.

O MCNPX, para além da média para cada *tally*, determina também outras estatísticas tais como o *erro relativo*,  $R$ , e a *figura de mérito*,  $FOM$ .  $R$  é definido como:

$$R \equiv \frac{\sigma_{\bar{x}}}{\bar{x}} \quad (5.19)$$

O valor de  $R$  deve ser inferior a 0,1 para que os resultados sejam significativos (166). A  $FOM$  é definida por:

$$FOM \equiv \frac{1}{R^2 T} \quad (5.20)$$

onde  $T$  é o tempo de simulação, proporcional ao número  $N$  de partículas simuladas. Para diferentes simulações do mesmo problema, é preferível a simulação com maior FOM, uma vez que necessita menos tempo para produzir um dado erro estatístico.

### 5.4.5.3. Métodos de truncamento

Os métodos de truncamento permitem reduzir o tempo por cada história de partícula através da simplificação da geometria ou da física usada para gerar o percurso aleatório de cada partícula. O *cutoff* de energia é um método de truncamento que permite especificar uma energia mínima abaixo da qual a partícula é morta, diminuindo o tempo por história. No entanto, este só pode ser usado quando se sabe que as partícula de baixa energia têm importância zero ou próxima de zero.

### 5.4.5.4. Métodos de controlo de população

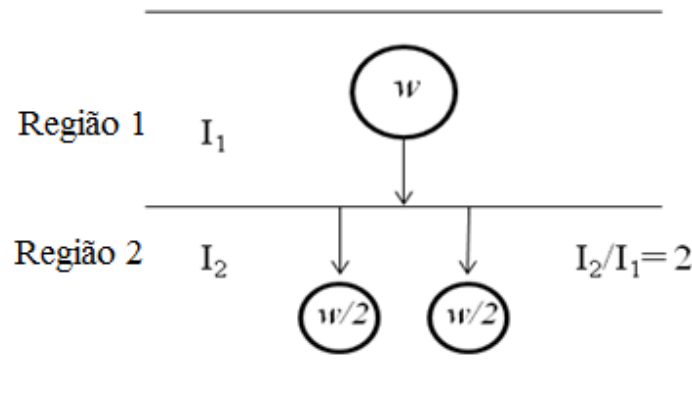
No MCNPX, são exemplos de métodos de Controlo da População, o *Splitting* da Geometria e *Roleta Russa* (IMP) e os *Geradores de Janelas de Pesos* (WWG). No *splitting* da geometria, são atribuídas importâncias a cada célula do problema. Normalmente, as células próximas da região da *tally* devem ter importâncias maiores que as células mais distantes. Quando uma partícula com peso  $w$  abandona uma célula com importância  $I_1$  e entra numa célula com importância  $I_2$ , a partícula é dividida (*Splitting*) ou morta (roleta Russa) com uma dada probabilidade de acordo com a razão  $I_2/I_1$  (Figura 5.15), da seguinte forma:

- 1) Se  $n=I_2/I_1$  é um inteiro  $\geq 2$ , a partícula é dividida em  $n$  partículas idênticas, cada uma com peso  $w/n$ .
- 2) Se  $r=I_2/I_1$  é um número real  $> 2$ , é gerado um número aleatório  $\eta$  e comparado com:

$$\Delta = \frac{I_2}{I_1} - \text{INT}\left(\frac{I_2}{I_1}\right) = r - n \quad (5.21)$$

2.1) Se  $\eta \leq \Delta$ , a partícula é dividida em  $n$  partículas

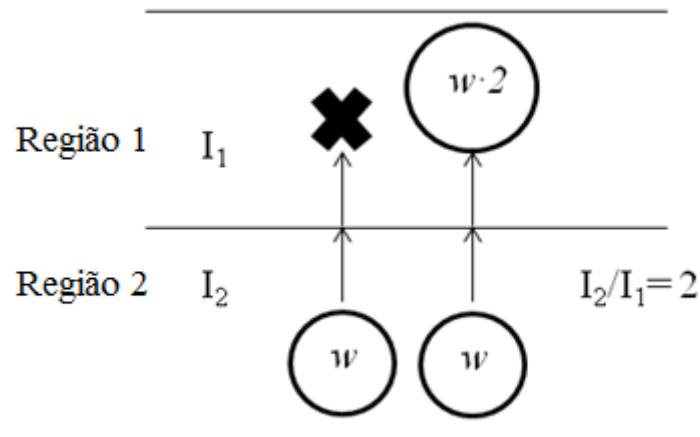
2.2) Se  $\eta > \Delta$ , a partícula é dividida em  $n + 1$  partículas



**Figura 5.15 Splitting.** Uma partícula de peso  $w$  a atravessar uma região de importância  $I_1$  para outra de importância  $I_2$  ( $I_2 > I_1$ ) é dividida na razão  $n=I_2/I_1$ . Cada partícula gerada tem o peso  $w/n$ .

No caso de razão  $I_2/I_1$  ser um número real, por exemplo,  $r = 2,63$ , então 63% das partículas são divididas em três e, 37%, em duas. No caso de uma partícula a mover-se da região  $I_2$  para a região  $I_1$ , de importância menor, é utilizada a roleta Russa (Figura 16):

- 1) A partícula é morta com uma probabilidade de  $1 - (I_2/I_1)$ .
- 2) Ou sobrevive com uma probabilidade  $I_2/I_1$  e peso  $w \cdot I_2/I_1$ .



**Figura 5.16 Roleta Russa.** Uma partícula de peso  $w$  a atravessar uma região de importância  $I_2$  para outra de importância  $I_1$  ( $I_2 > I_1$ ) é morta com a probabilidade  $1 - I_2/I_1$  ou sobrevive com a probabilidade  $I_2/I_1$  e peso  $w \cdot I_2/I_1$ .

A importância das células deve ser ajustada de forma a manter a população de partículas nas células relativamente constante desde a fonte até à região da *tally*. Por outro lado, as importâncias das células adjacentes não devem ser muito diferentes. Em regra, a razão entre células adjacentes não deve exceder um fator de 6 a 8 (166).

Na técnica de redução de variância por WWG, os pesos das partículas são ajustados à medida que a sua energia é modificada e estas se movem através das várias células da geometria do problema (Figura 5.17). Em cada célula, são especificados um peso mínimo ( $w_{min}$ ) e máximo ( $w_{max}$ ), definido como múltiplo do peso mínimo). Se uma dada partícula ao entrar numa célula ou gerada na célula tiver um peso acima do limite superior, esta é dividida de forma a que todas as partículas-filhas se encontrem dentro das janelas de pesos. Da mesma forma, se uma partícula tem um peso inferior ao mínimo especificado para a célula, é utilizada a Roleta Russa para aumentar o peso da partícula até este se encontrar dentro das janelas de peso ou até a partícula ser morta.

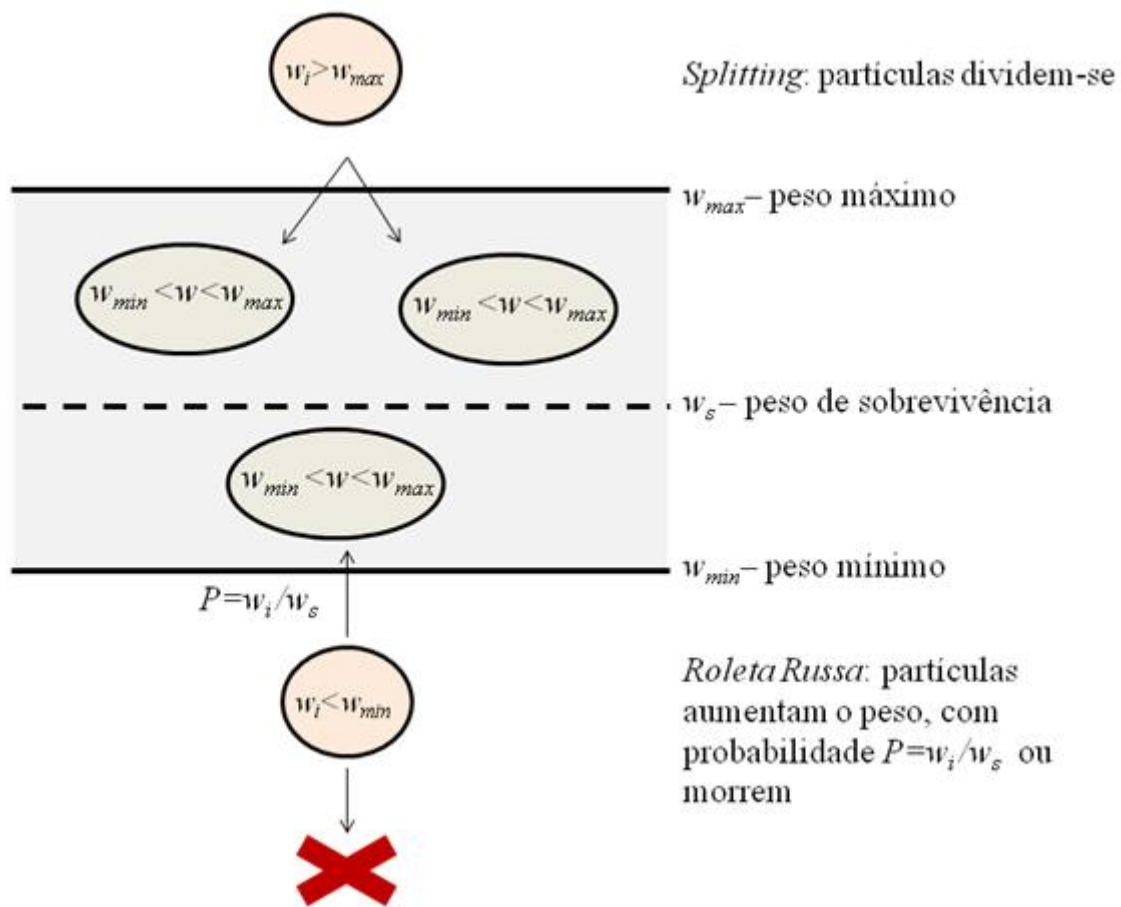


Figura 5.17 Esquemática da técnica de redução de variância por janelas de peso.

Vantagens da utilização dos WWG:

- As janelas de peso podem igualar os pesos das partículas fazendo com que regiões importantes tenham janelas de peso pequenas, produzindo assim uma *tally* com variância reduzida.
- É um esquema de ajuste no espaço e da energia, ao passo que o *splitting* da geometria só permite o ajuste espacial.
- Tem em conta o peso da partícula.
- Utiliza limites absolutos, ao passo que o *splitting* da geometria se baseia em razões de modo que o peso da partícula pode aumentar ou diminuir sem limites.
- É aplicado em superfícies e zonas de colisão, enquanto que o *splitting* da geometria é aplicado somente em superfícies.
- Não sofre influência de possíveis flutuações de peso provocadas por outras técnicas de ajuste.
- Podem ser desligadas em células grandes onde não aplica uma importância única, fazendo com que o limite inferior seja zero.
- São geradas automaticamente pelo MCNPX, enquanto que as importâncias das células necessitam de ajuste manual pelo utilizador.

- Podem ter como base grelhas sobrepostas na geometria definidas pelo utilizador.

Desvantagens dos WWG:

- Não são de implementação tão direta quanto as importâncias.
- Quando o peso da fonte é alterado, as janelas de peso podem ter que ser renormalizadas.

### 5.5. Fantomas antropomórficos

O fantomas antropomórficos permitem uma representação do corpo humano importante para a precisão da dosimetria. Os fantomas antropomórficos físicos são normalmente constituídos por diversos materiais tecido-equivalentes moldados na forma de órgãos ou ossos de forma a representar parte ou todo o corpo humano (Figura 5.18). No entanto, a utilização destes fantomas para medições de dose em órgãos específicos pode ser dispendiosa e demorada devido à necessária implementação de procedimentos experimentais e de proteção radiológica. Por outro lado, os fantomas disponíveis comercialmente apresentam um número limitado de dimensões corporais e não refletem a diversidade da população humana.



**Figura 5.18** Fantomas feminino e masculino ART (*Alderson Radiation Therapy*) utilizados no controlo de qualidade de tratamentos de radioterapia (<http://www.imagingsol.com.au/product/1822/The-Alderson-Radiation-Therapy-Phantom.html>).

Os métodos de MC permitem o cálculo das doses em órgãos com recurso a fantomas antropomórficos computacionais, os quais podem incluir detalhes das características externas do corpo humano, tais como forma, volume e massa dos órgãos e ainda, informação sobre a densidade e composição química dos diversos tecidos. Permitem assim a simulação das interações da radiação e deposição de energia no corpo. Em simulação, utilizam-se dois tipos de fantomas antropomórficos: fantoma matemático e fantoma de *voxel*.

### 5.5.1. Fantoma matemático

No fantoma matemático a dimensão e forma do corpo e órgãos são descritas por expressões matemáticas que representam combinações e interseções de planos com outras figuras geométricas, tais como cilindros circulares e elípticos, esferas, cones, tori, etc. Um dos primeiros fantasmas matemáticos foi descrito por Snyder *et al.* (170) no *Oak Ridge National Laboratory* (ORNL) do Departamento de Energia dos Estado Unidos da América composto por três diferentes regiões: esqueleto, pulmões e tecido mole; com três diferentes materiais constituintes, ficando conhecido pelo nome Medical Internal Radiation Dose (MIRD) -5. O fantoma MIRD-5 tem por base os dados anatómicos da publicação ICRP 23 (171). Em 1978, Snyder *et al.* (172) publicaram uma forma revista do fantoma MIRD-5 com uma cabeça elíptica, pernas, genitais masculinos, estrutura esquelética melhorada e trato gastro-intestinal. Kramer *et al.* (173) introduziram os fantasmas adultos feminino, EVA, e masculino, ADAM, (Figura 5.19) que contribuíram para a determinação dos coeficientes de conversão na publicação ICRP 74 (174). Estudos mais recentes (175-177) reviram os modelos de órgãos simplificados dos modelos de fantasmas matemáticos, comparando-os com a anatomia humana real e melhorando os modelos de alguns órgãos. Estes modelos foram incorporados em novos fantasmas (178) e constituem atualmente a série mais melhorada e revista de fantasmas matemáticos (179).

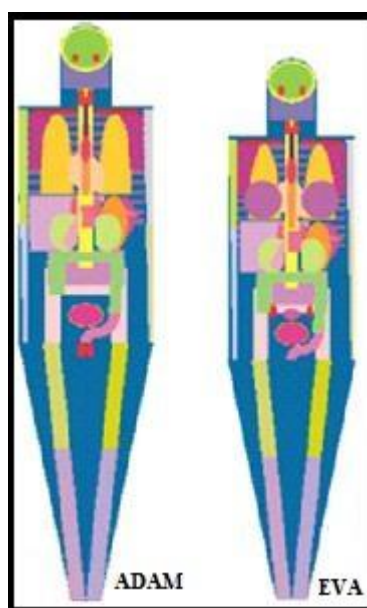
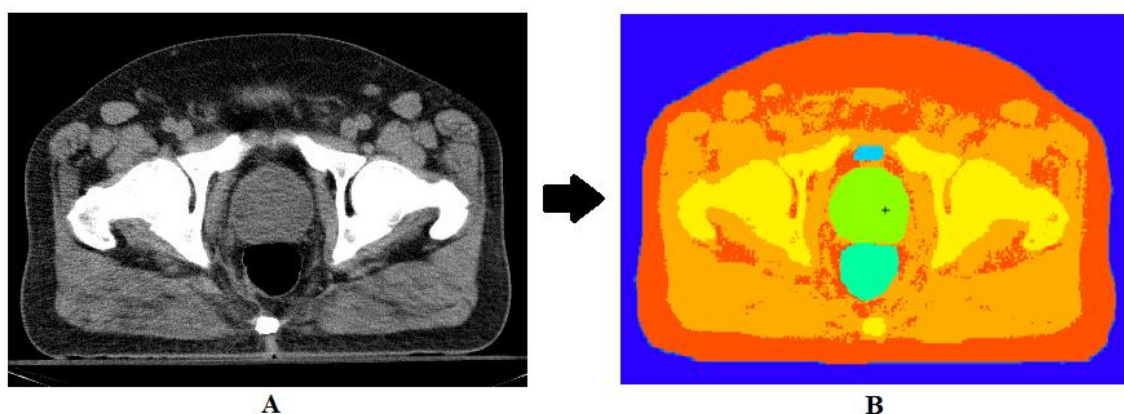


Figura 5.19 Vista interna dos modelo matemáticos dos fantoma feminino (EVA) e masculino (ADAM) (173).

### 5.5.2. Fantoma de voxel

Apesar dos modelos matemáticos terem contribuído significativamente para o cálculo dosimétrico, a anatomia humana é demasiado complexa para ser representada realisticamente por um conjunto limitado de equações matemáticas. Em contrapartida,

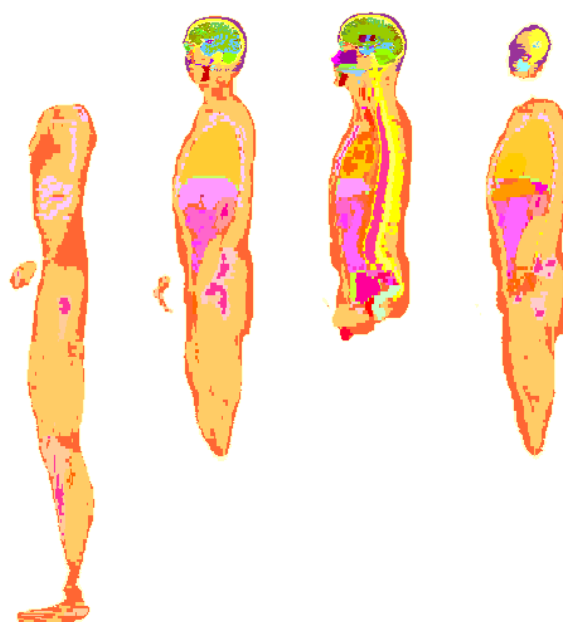
os fantasmas de voxel têm por base imagens digitais de pessoas reais de Tomografia Computorizada ou Ressonância Magnética. Os órgãos e tecidos são segmentados manualmente ou semiautomaticamente a partir das imagens e os pixéis segmentados a duas dimensões são agrupados numa matriz de vóxeis a três dimensões. Os vóxeis são então agrupados segundo as características dos órgãos individuais e é atribuída uma identificação a cada uma das estruturas. Este foi o tipo de fantoma utilizado neste estudo. A Figura 5.20 mostra uma imagem de uma secção transversal de tomografia computadorizada e a respetiva imagem após segmentação, realizada neste trabalho. Após a segmentação, cada órgão/tecido passa a ser visto de forma homogénea, sendo-lhe atribuída uma determinada composição química e densidade na simulação.



**Figura 5.20 A - Secção transversal da imagem de tomografia computadorizada original. B - A mesma secção de A após segmentação.**

Lee *et al.* (179) e Xu (162) apresentam uma breve história dos fantasmas de voxel desde o primeiro publicado em 1984 por Gibbs *et al.* (180, 181) (Universidade de Vanderbilt, Estados Unidos), o qual representava a cabeça e tronco da tomografia computadorizada de um cadáver feminino. Em 1986, Williams *et al.* (182-184) (GSF, Alemanha) introduziram fantasmas tomográficos pediátricos, entre os quais um feminino de oito semanas de idade (BABY) e outro de 7 anos (CHILD). Zubal *et al.* (185), em 1994, segmentaram os dados de tomografia computadorizada de um paciente com melanoma difuso (Fantoma ZUBAL, Universidade de Yale, Estados Unidos), com um total de 35 órgãos e tecidos segmentados. O resultado deste fantoma foi expandido de modo a incluir braços e pernas, obtendo-se um fantoma completo de um adulto (VOXTISS8), disponível para outros investigadores (186) (Figura 5.21).





**Figura 5.21 Fantoma Zubal, incluindo pernas e braços**  
(<http://noodle.med.yale.edu/zubal/samplesarmslegs.htm>)

A partir do fantoma Zubal, Kramer *et al.* (187-189), no Brasil, desenvolveram os fantasmas MAX (*Male Adult voXel*) e FAX (*Female Adult voXel*) de acordo com as referências de altura e massas dos órgãos do ICRP-89 (190) (Figura 5.22).



**Figura 5.22 Fantasmas MAX (esquerda) e FAX (direita) (191)**

Em 1995, Dimbylow (192) (*National Radiological Protection Board*, Reino Unido) introduziu o fantoma NORMAN com base em imagens de ressonância magnética de um voluntário saudável, modificado mais tarde para corresponder aos dados de referência da ICRP 89, com uma altura de corpo de 176 cm e um peso de 73 Kg (193). O mesmo autor apresentou, em 2005, o fantoma antropomórfico feminino NAOMI, construído a partir de imagens de alta resolução de ressonância magnética de um sujeito feminino de 23 anos (194, 195).



Em 2000 Xu *et al.* (196) introduziram o *VIP-man* a partir das fotografias seccionadas de um cadáver masculino de 39 anos de idade através do *Visible Human Project* (VHP). As fotografias de alta resolução foram tiradas com *voxels* de  $0,33 \times 0,33 \times 1 \text{ mm}^2$  e segmentadas manualmente 1400 estruturas na anatomia humana (Figura 5.23).



**Figura 5.23** Seção do fantoma *VIP-man* (196)

Investigadores da Universidade da Flórida desenvolveram uma série de fantasmas de *voxel* pediátricos, desde recém-nascidos a crianças com 15 anos (197-199). A ideia foi criar uma biblioteca de referência de fantasmas que pudessem ser relacionados com pacientes individuais para avaliação de dose em órgãos específicos em cada idade.

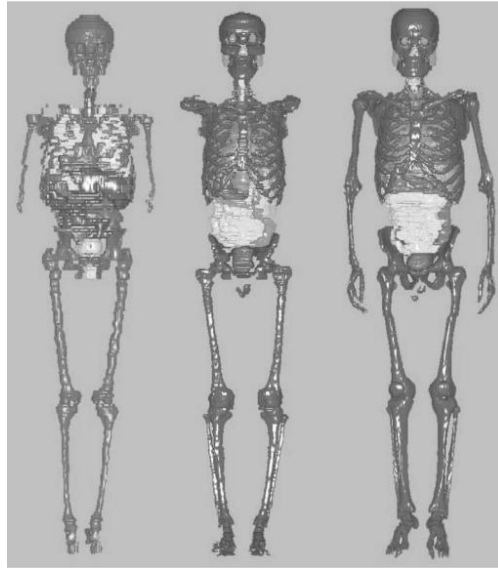
O Comité 2 da ICRP tem um grupo de trabalho em Cálculos de Dose (DOCAL), responsável pelo desenvolvimento de um conjunto de fantasmas de *voxel* padrão. Estes fantasmas têm por base dados de imagem médica de pessoas reais, consistentes com a publicação 89 (190) sobre parâmetros anatómicos e fisiológicos para sujeitos femininos e masculinos. Estes fantasmas de referência foram construídos com base nos modelos de *voxel* GOLEM e LAURA, desenvolvidos inicialmente pelo grupo de Zakl na GSF, cuja altura e massa se assemelham aos dados de referência. As massas dos órgãos de ambos os modelos foram ajustados aos dados da ICRP nos *Reference Man* e *Reference Female* adultos (200). A Figura 5.24 mostra estes fantasmas.



**Figura 5.24** *Reference Man* e *Reference Female* adultos que têm por base o trabalho do grupo da GSF (200).

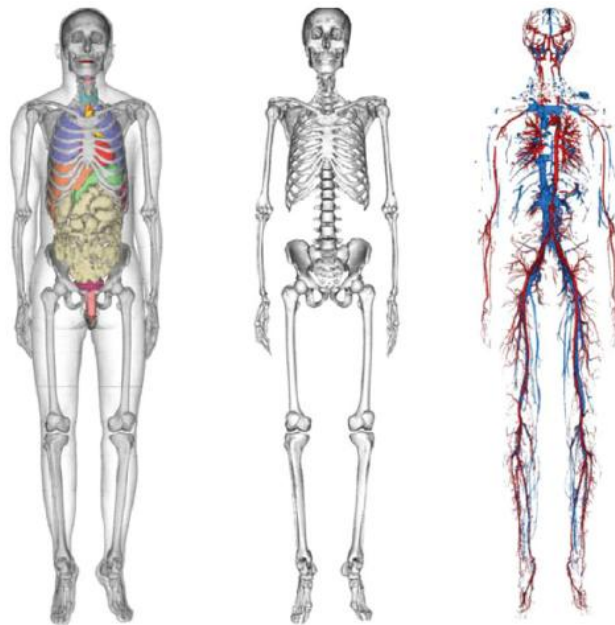
Os fantasmas de *voxel* referidos até agora têm por base imagens médicas de Caucasianos. Saito *et al.* (201) do Instituto de Pesquisa de Energia Atômica Japonês desenvolveram os primeiros fantasmas asiáticos adultos masculino (OTOKO) e feminino (ONAGO) e, mais tarde, as versões melhoradas de maior resolução, JM, JM2 e JF (202-204). Em 2004, outro grupo do Instituto Nacional de Informação e Tecnologias das Comunicações japonês, publicaram um modelo adulto masculino (TARO) e outro feminino (HANAKI), desenvolvidos a partir de imagens de ressonância magnética para estudos de campo eletromagnéticos de radiofrequência (205).

Também na Coreia, têm vindo a desenvolver-se diversos fantasmas coreanos na Universidade de Hanyang a partir de diversas fontes de imagens (Figura 5.25): homem coreano (KORMAN), homem típico coreano (KTMAN-1, KTMAN-2), coreano de referência de alta definição (HDRK) e mulher coreana (KORWOMAN).



**Figura 5.25 Vistas 3D de fantasmas tomográfico coreanos: KORMAN (esquerda), KTMAN-1 (centro) e KTMAN-2 (direita) (179).**

Têm sido desenvolvidos na China outros fantasmas de *voxel* asiáticos. Por exemplo, o homem chinês (CNMAN) construído a partir de fotografias coloridas de cadáveres pelo Instituto Chinês para a Proteção Radiológica (206), o humano chinês visível (VCH) (Figura 5.26) produzido também de fotografias coloridas de cadáveres pela Universidade de Ciências e Tecnologia de Huzhong (207-209) e o fantoma de voxel chinês (CVP) produzido a partir de imagens de imagens de ressonância magnética pela Universidade de Tsinghua (210, 211).



**Figura 5.26 Fantoma chinês VCH mostrando órgãos interno (esquerda), esqueleto (centro) e sistema vascular (direita) (209).**

Na última década surgiu uma terceira geração de fantasmas, que têm por base geometrias avançadas designadas representação de fronteira (do inglês, *boundary representation*) (BREP) na forma de *Non-Uniform Rational B-Splines* (NURBS) ou malhas (*meshes*) poligonais. Esta nova classe de fantasmas consiste em cerca de 287 modelos, incluindo aqueles utilizados em aplicações de radiação não ionizante (212).

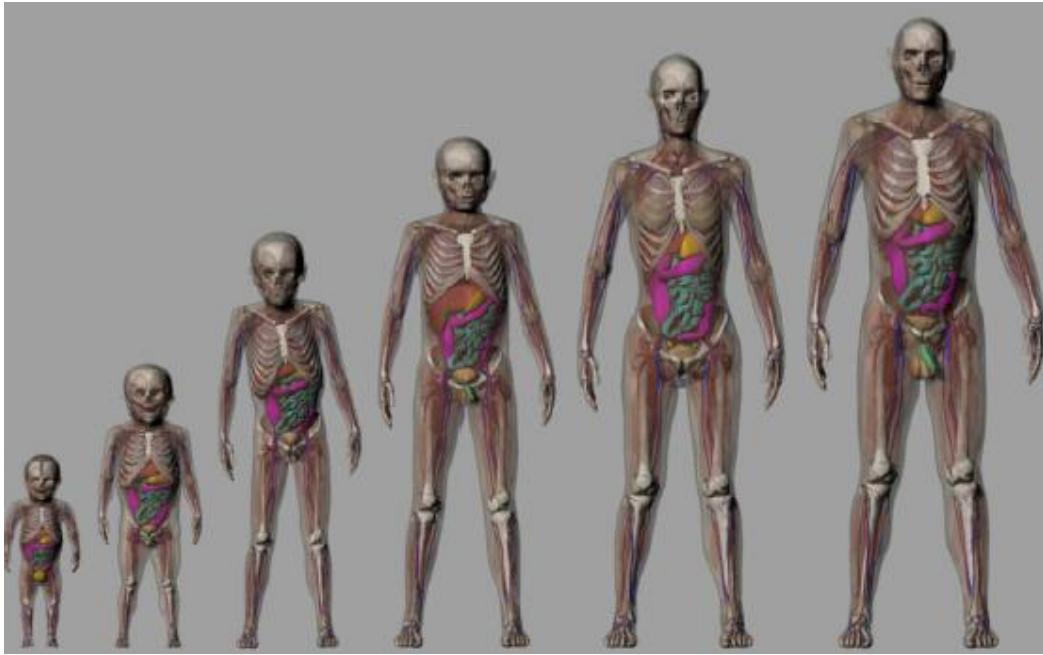
O BREP é um método de modelação de geometria sólida para desenho assistido por computador. O exterior de um objeto pode ser definido como NURBS, que permite superfícies muito regulares. Alternativamente, as faces podem ser representadas por polígonos, cujos vértices são definidos por um conjunto de coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$ . Uma malha de polígonos é um conjunto de vértices e polígonos que definem a forma geométrica de um objeto poliédrico em desenho assistido por computador. As características dos modelos com base em BREP permitem a representação de estruturas anatómicas complexas (Figura 5.27).



**Figura 5.27 Representação tipo BREP do pulmão esquerdo utilizando uma malha de polígonos (212).**

Para a criação de um fantoma NURBS (ou BREP), é necessário extrair o contorno da superfície de cada órgão de um conjunto de imagens tomográficas e depois integrar os órgãos individuais num conjunto de corpo inteiro. Os contornos convertem os vóxeis em superfícies NURBS regulares e anatomicamente realistas.

O primeiro fantoma deste tipo a ser descrito na literatura (213) foi o NCAT, desenvolvido a partir do conjunto de imagens de tomografia computadorizada do *Visible Human*. A anatomia 3D foi mais tarde estendida para 4D, através da modelação dos movimentos cardíacos e respiratórios e criada a família de fantasmas XCAT (Figura 5.28).



**Figura 5.28** Parte da família de fantasmas XCAT representando idades entre recém-nascidos e 12 anos (212).

## Capítulo 6 Esquemas de isoefeito a partir da dose biológica efetiva

---

O conceito de BED foi já introduzido nas secções 4.2 para EBRT e 4.4.3 para LDRBT. Para a avaliação dos diferentes esquemas de tratamento foram utilizadas duas abordagens diferentes. A primeira avalia o ganho na BED para o carcinoma da próstata resultante de esquemas de hipofracionamento de EBRT, administrada como monoterapia, mantendo-se o grau de toxicidade do reto do fracionamento convencional correspondente. Na segunda, é determinada a BED total do tratamento com 45 Gy de EBRT combinada com 145 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125 e, a partir desta, apresentada uma relação de iso-BED total entre todas as combinações possíveis de doses totais de EBRT e LDRBT.

### 6.1. Esquemas hipofracionados de EBRT mantendo as complicações tardias de regimes convencionais

Considerando que a razão  $\alpha/\beta$  para o carcinoma da próstata é inferior à do reto, é de esperar que esquemas hipofracionados de EBRT resultem num ganho terapêutico (4). Nesta primeira abordagem, foram determinadas as BEDs relativas às complicações rectais tardias com fracionamento convencional de EBRT. Foram consideradas doses totais de 75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy para pacientes de baixo risco e de 81,0 Gy para pacientes de risco intermédio e alto risco (33). Foi então calculada a dose por fração necessária para manter a mesma BED do reto dos esquemas convencionais de 1,8 Gy por fração (iso-BED<sub>reto</sub>), considerando um número de frações decrescente (equação (4.5)). O tempo total de tratamento,  $T$ , foi determinado considerando um tratamento por dia, cinco dias por semana, iniciando à segunda-feira. Para os diferentes regimes e, utilizando os parâmetros da Tabela 4.1, foi determinada a BED para o carcinoma da próstata (BED<sub>próstata</sub>) (equação (4.7)) e a TCP (equação (4.25)). Na determinação da TCP, consideraram-se o número de clonogénios da Tabela 4.1, isto é,  $K_1$  para pacientes de baixo risco,  $K_2$  para risco intermédio e  $K_3$  para alto risco. Os diferentes valores de TCP foram relacionados com o número total de frações para cada dose total equivalente (curvas de iso-BED).

A Tabela 6.1 e a Tabela 6.2 apresentam os resultados da BED<sub>próstata</sub>, incremento da BED (BED<sub>inc</sub>) e TCP resultantes do hipofracionamento. A dose por fração,  $d$ , foi determinada considerando a iso-BED<sub>reto</sub> do esquema convencional equivalente para cada dose total prescrita. O BED<sub>inc</sub> foi calculado da seguinte forma:

$$(BED_{inc})_{iso-BED_{reto}} = \left( \frac{BED_{hip}}{BED_{conv}} \right) \times 100\% \quad (6.1)$$

onde BED<sub>hip</sub> corresponde à BED do tratamento hipofracionado e BED<sub>conv</sub> à do esquema convencional. Na Tabela 6.1 são apresentados os resultados para as doses recomendadas

em pacientes de baixo risco (75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy) e, na Tabela 6.2, para pacientes de risco intermédio e alto risco (81,0 Gy).

**Tabela 6.1 BED da próstata ( $BED_{próstata}$ ), incremento da BED ( $BED_{inc}$ ) e TCP resultantes do hipofracionamento de esquemas convencionais de 75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy em 1,8 Gy por fração para pacientes de baixo risco, mantendo a mesma BED do reto do esquema convencional (iso- $BED_{reto}$ ).**

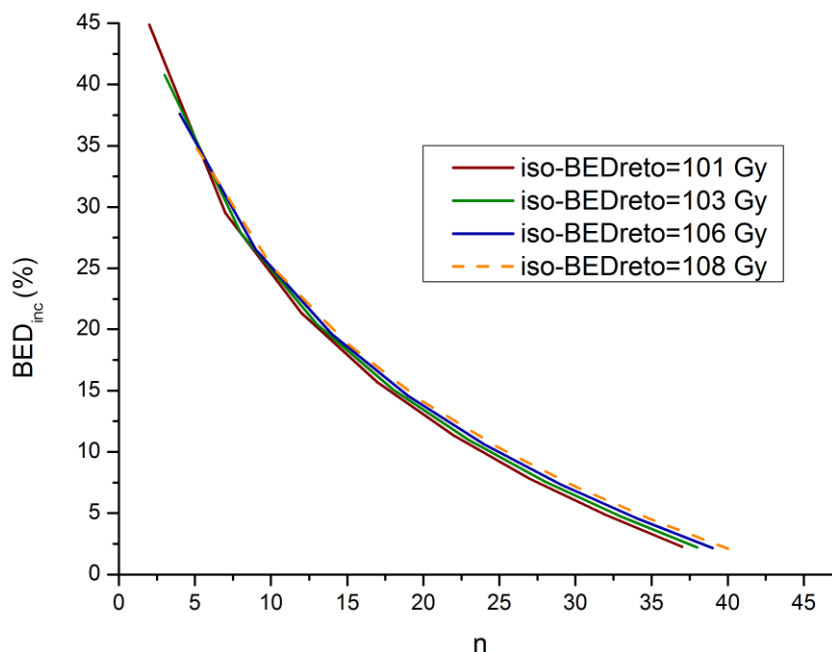
<b>Pacientes de baixo risco, <math>K_1</math> na Tabela 4.1</b>					
<b>Esquema convencional 1: 75,6 Gy/42 frações; iso-<math>BED_{reto} = 101</math> Gy</b>					
<b>n</b>	<b>d (Gy)</b>	<b>T(dias)</b>	<b><math>BED_{próstata}</math> (Gy)</b>	<b><math>BED_{inc}</math> (%)</b>	<b>TCP</b>
42	1,80	57	119,73		0,97
37	1,99	50	122,45	2,27	0,98
32	2,23	43	125,45	4,84	0,99
27	2,54	36	129,08	7,81	0,99
22	2,96	29	133,30	11,33	1,00
17	3,57	22	138,50	15,67	1,00
12	4,56	15	145,28	21,34	1,00
7	6,52	8	155,06	29,51	1,00
2	14,02	1	173,46	44,87	1,00
<b>Esquema convencional 2: 77,4 Gy/43 frações; iso-<math>BED_{reto} = 103</math> Gy</b>					
<b>n</b>	<b>d (Gy)</b>	<b>T(dias)</b>	<b><math>BED_{próstata}</math></b>	<b><math>BED_{inc}</math> (%)</b>	<b>TCP</b>
43	1,80	58	122,62		0,98
38	1,99	51	125,33	2,21	0,99
33	2,22	44	128,40	4,71	0,99
28	2,51	37	131,92	7,58	1,00
23	2,91	30	136,07	10,97	1,00
18	3,48	23	141,07	15,11	1,00
13	4,38	16	147,67	20,43	1,00
8	6,07	9	156,83	27,90	1,00
3	11,19	2	172,60	40,76	1,00
<b>Esquema convencional 3: 79,2 Gy/44 frações; iso-<math>BED_{reto} = 106</math> Gy</b>					
<b>n</b>	<b>d (Gy)</b>	<b>T(dias)</b>	<b><math>BED_{próstata}</math></b>	<b><math>BED_{inc}</math> (%)</b>	<b>TCP</b>
44	1,80	59	125,51		0,99
39	1,98	52	128,22	2,16	0,99
34	2,21	45	131,27	4,59	1,00
29	2,49	38	134,76	7,37	1,00
24	2,87	31	138,86	10,63	1,00
19	3,41	24	143,86	14,59	1,00
14	4,23	17	150,11	19,60	1,00
9	5,71	10	158,75	26,49	1,00
4	9,54	3	172,70	37,60	1,00

**Tabela 6.2 BED da próstata ( $BED_{próstata}$ ), incremento da BED ( $BED_{inc}$ ) e TCP resultantes do hipofracionamento de um esquema convencional de 81,0 Gy em 1,8 Gy por fração para pacientes de risco intermédio e alto risco, mantendo a mesma BED do reto do esquema convencional (iso- $BED_{reto}$ ).**

**Pacientes de risco intermédio e alto risco,  $K_2$  e  $K_3$  na Tabela 4.1**

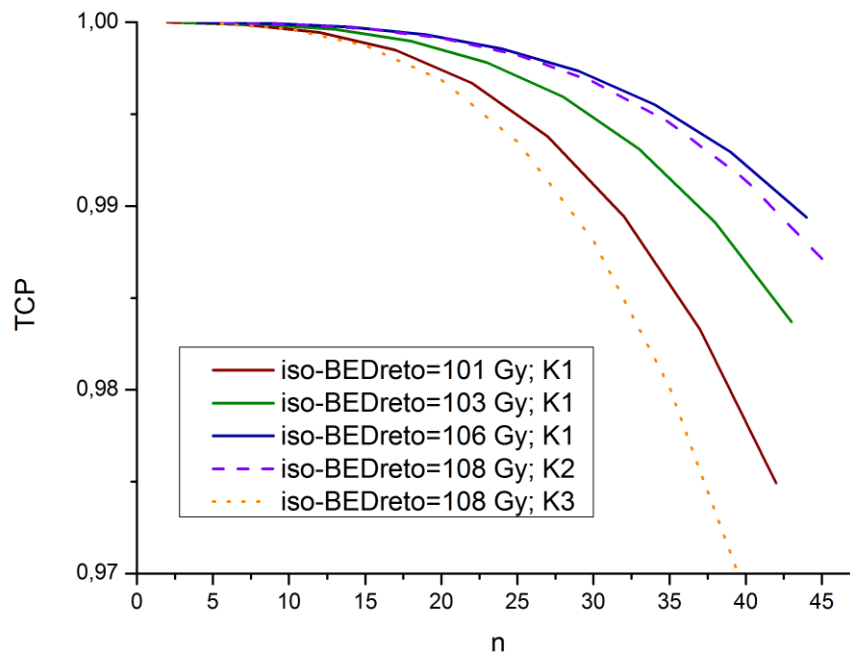
Esquema convencional 4: 81,0 Gy/45 frações; iso- $BED_{reto} = 108$ Gy						
n	d (Gy)	T(dias)	$BED_{próstata}$ (Gy)	$BED_{inc}$ (%)	TCP	
					$K_2$	$K_3$
45	1,80	60	128,40		0,99	0,95
40	1,98	53	131,11	2,11	0,99	0,97
35	2,19	46	134,14	4,47	0,99	0,98
30	2,47	39	137,61	7,17	1,00	0,99
25	2,83	32	141,65	10,32	1,00	0,99
20	3,34	25	146,50	14,10	1,00	1,00
15	4,09	18	152,60	18,85	1,00	1,00
10	5,40	11	160,79	25,23	1,00	1,00
5	8,43	4	173,40	35,05	1,00	1,00

A Figura 6.1 e a Figura 6.2 apresentam o  $BED_{inc}$  e a TCP, respetivamente, em função do número de frações, para as iso- $BED_{reto}$  correspondentes a cada esquema convencional em estudo.



**Figura 6.1** Curvas de iso-BED para os esquemas hipofracionados da Tabela 6.1 e da Tabela 6.2 dadas pelo incremento da BED (%) em função do número de frações.





**Figura 6.2** Curvas de iso-BED para os esquemas hipofracionados da Tabela 6.1 e da Tabela 6.2 dadas pela TCP em função do número de frações.

## 6.2. Relação entre as doses totais de LDRBT e EBRT mantendo a mesma BED que 45 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT

Em pacientes de risco intermédio ou alto risco recomenda-se a combinação de 40 a 50 Gy de EBRT com 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125 (33). A BED para um tratamento de LDRBT com fontes de Iodo-125 para a dose total de 110 Gy ( $TD_{LDRBT}$ ) foi determinada com recurso às equações (4.10) a (4.16) e aos parâmetros da Tabela 4.1. Os resultados dos parâmetros das equações e da  $BED_{LDRBT}$  resultante encontram-se resumidos na Tabela 6.3.

**Tabela 6.3** Parâmetros das equações (4.10) a (4.16) para a determinação da BED correspondente a uma dose total de 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125.

$TD_{LDRBT}$ (Gy)	$R_0$ (Gyh <sup>-1</sup> )	$T_{ef}$ (h)	A	B	C	RE	RF (Gy <sup>-1</sup> )	$BED_{LDRBT}$ (Gy)
110	0,06	5222,02	1,09	1021,97	0,38	1,01	23,94	87,04

Da mesma forma, procedeu-se ao cálculo da  $BED_{EBRT}$  correspondente a 45 Gy de EBRT ( $TD_{EBRT}$ ) administrados em frações convencionais de 1,8 Gy. O tempo total de tratamento,  $T$ , pressupõe que o tratamento com EBRT é iniciado à segunda-feira, com tratamentos diários de segunda a sexta. A  $BED_{EBRT}$  foi determinada com recurso às equações (4.7) e (4.8) e aos parâmetros da Tabela 4.1. O  $T_k$  para a repopulação acelerada foi considerado de 0 dias, isto é, que esta repopulação tem início com o início do tratamento. Estes resultados encontram-se resumidos na Tabela 6.4.

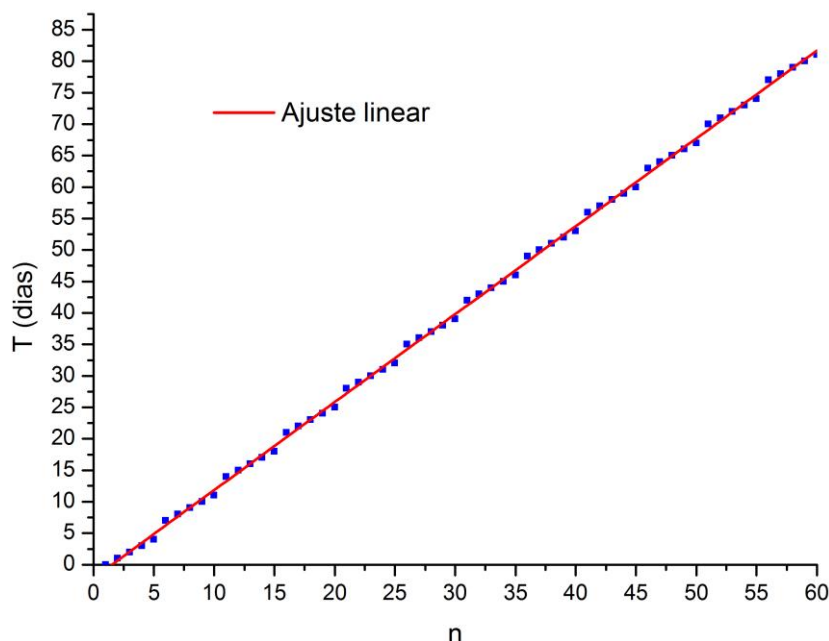
**Tabela 6.4** Parâmetros das equações 4.7 a 4.8 para a determinação da BED correspondente a uma dose total de 45 Gy de EBRT administrada em 25 frações de 1,8 Gy.

$TD_{EBRT}$ (Gy)	$T$ (dias)	$k$ (Gydia <sup>-1</sup> )	$BED_{EBRT}$ (Gy)
45	32	0,11	74,81

A BED total correspondente ao tratamento de 45 Gy de EBRT em frações de 1,8 Gy combinado com 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125 é dado pelo somatório das BEDs dos tratamentos parciais:

$$BED_T = BED_{EBRT} + BED_{LDRBT} = 75 \text{ Gy} + 87 \text{ Gy} = 162 \text{ Gy} \quad (6.2)$$

Fez-se então variar a  $TD_{LDRBT}$  de um total de 188 Gy correspondente a uma BED de 162 Gy (paciente tratado com LDRBT exclusiva) até 0 (paciente tratado com EBRT exclusiva). Para cada valor de  $TD_{LDRBT}$  foi determinada a  $BED_{LDRBT}$  (através das equações (4.10) a (4.16) e dos parâmetros da Tabela 4.1) correspondente e o valor da  $BED_{EBRT}$  necessária a uma  $BED_T$  de 162 Gy. Para o cálculo da  $TD_{EBRT}$  correspondente a cada  $BED_{EBRT}$  determinou-se o número de frações,  $n$ , necessário para a administração desta dose em frações de 1,8 Gy. Para tal, derivou-se uma expressão que relaciona o número de frações administradas,  $d$ , com o tempo total de tratamento de EBRT,  $T$ , através do ajuste linear de  $T$  em função de  $n$  (Figura 6.3).



**Figura 6.3** Representação gráfica do tempo total de tratamento de EBRT,  $T$ , em função do número de frações,  $n$ , considerando frações diárias a iniciar à segunda-feira com intervalo ao fim-de-semana: pontos a azul. Ajuste linear de  $T$  vs  $n$ : linha vermelha.

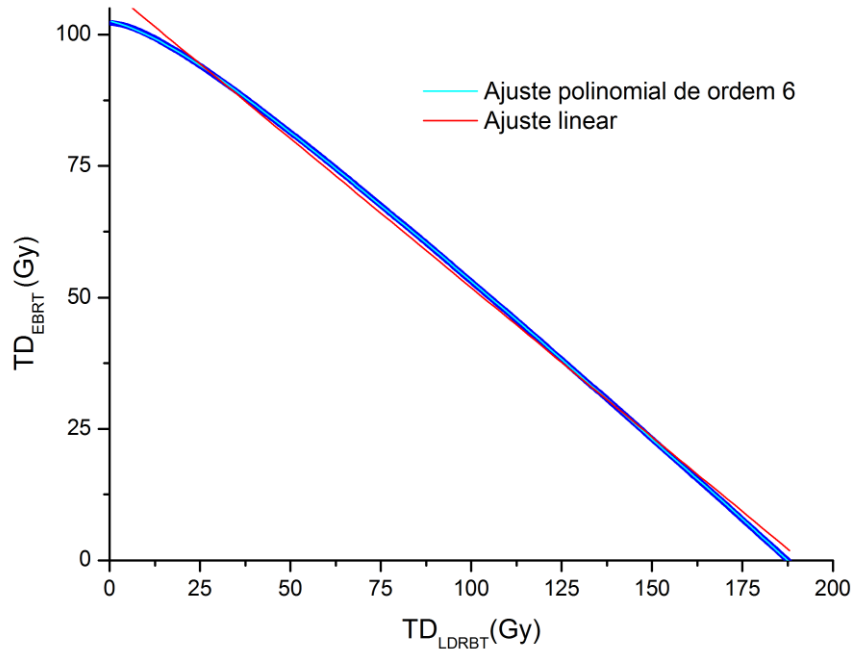
O ajuste linear da Figura 6.3 resultou no conjunto de parâmetros que relacionam o tempo total de tratamento,  $T$ , com o número de frações administradas:

$$T = a \cdot n + b \quad (6.3)$$

onde  $a = 1,39733 \pm 0,00427$  e  $b = -2,11864 \pm 0,14993$ . O ajuste linear resultou num  $R^2 = 0.99945$ . Substituindo  $T$  da equação (6.3) na equação (4.7) e resolvendo em ordem a  $n$ , obtém-se:

$$n = \frac{BED_{EBRT} + b \frac{\ln(2)}{\alpha \cdot T_{pot}}}{d \left( 1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right) - a \frac{\ln(2)}{\alpha \cdot T_{pot}}} \quad (6.4)$$

O número de frações foi determinado para cada  $BED_{EBRT}$  necessária a uma  $BED_T$  de 162 Gy e multiplicado pelo valor da fração  $d = 1,8$  Gy de forma a obter-se a  $TD_{EBRT}$  administrada em fracionamento convencional. A relação entre a  $TD_{LDRBT}$  e a  $TD_{EBRT}$  que resultam na mesma  $BED_T$  que 45 Gy de EBRT e 110 Gy de LDRBT, resultou na curva da Figura 6.4.



**Figura 6.4 Dose total de EBRT ( $TD_{EBRT}$ ) necessária para, em combinação com uma determinada dose total de LDRBT ( $TD_{LDRBT}$ ), resultar numa BED de tratamento total de 162 Gy, equivalente a 45 Gy de EBRT + 110 Gy de LDRBT: linha azul.**

Foram realizados dois ajuste que relacionam a  $TD_{EBRT}$  com a  $TD_{LDRBT}$ : linear e polinomial de ordem 6, resultando nas seguintes equações:

$$TD_{EBRT} = A1 \cdot TD_{LDRBT} + A2$$

Ajuste Linear

(6.5)

$$TD_{EBRT} = B1 \cdot TD_{LDRBT}^6 + B2 \cdot TD_{LDRBT}^5 + B3 \cdot TD_{LDRBT}^4 + B4 \cdot TD_{LDRBT}^3 + B5 \cdot TD_{LDRBT}^2 + B6 \cdot TD_{LDRBT} + B7$$

Ajuste polinomial de ordem 6

Os parâmetros resultantes de cada ajuste encontram-se resumidos na Tabela 6.5. Os critérios para a escolha destes ajustes foram o  $R^2$  resultante (0,998 para o ajuste linear e 1,000 para o ajuste polinomial) e a inspeção visual do ajuste ao gráfico da Figura 6.4.

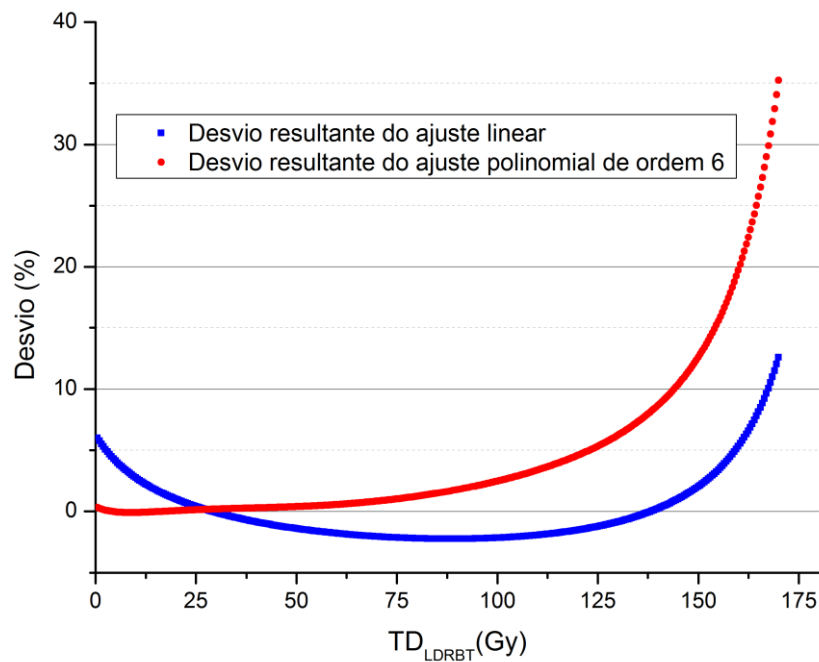
**Tabela 6.5 Parâmetros das equações (6.5) relativos aos ajustes linear e polinomial de ordem 6 da Figura 6.4.**

Parâmetros do Ajuste Linear														
A1	A2	R <sup>2</sup>												
-0,567	±	108,62	±	0,998										
0,001		0,145												
Parâmetros do Ajuste Polinomial de Ordem 6														
B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	R <sup>2</sup>							
-5,083E-12	±	3,328E-9	±	-8,722E-7	±	1,181E-4	±	-0,009	±	-0,173	±	102,607	±	1,000
1,736E-13		9,852E-11		2,140E-8		2,220E-6		1,117E-4		0,002		0,017		

Recorrendo-se a cada um dos ajustes, recalculou-se a  $TD_{EBRT}$  para cada valor de  $TD_{LDRBT}$ , necessários para a obtenção da  $BED_T$  de 162 Gy ( $TD_{EBRT}/A_{ajuste}$ ) e determinaram-se os desvios em relação ao primeiro valor calculado:

$$Desvio = \left[ \frac{TD_{EBRT} / A_{ajuste}}{TD_{EBRT}} - 1 \right] \times 100\% \quad (6.6)$$

O resultado é apresentado na Figura 6.5 para  $TD_{LDRBT}$  até 170 Gy.



**Figura 6.5** Desvios resultantes da aplicação dos ajustes linear e polinomial de ordem 6 da equação 6.5 em relação ao valor da  $TD_{EBRT}$  da Figura 6.4.

Pela aplicação da equação (6.6), verificou-se que o ajuste polinomial de ordem 6 resulta em desvios relativamente à relação entre a  $TD_{LDRBT}$  e a  $TD_{EBRT}$  da Figura 6.4. inferiores a:

- $\pm 5\%$  para  $TD_{LDRBT} < 103$  Gy;
- $\pm 2\%$  para  $TD_{LDRBT} < 93$  Gy;
- $\pm 1\%$  para  $TD_{LDRBT} < 75$  Gy.

O ajuste linear, por sua vez, resulta em desvios inferiores a:

- $\pm 5\%$  para  $3 < TD_{LDRBT} < 159$  Gy;
- $\pm 2\%$  para  $108 < TD_{LDRBT} < 150$  Gy;
- $\pm 1\%$  para  $128 < TD_{LDRBT} < 159$  Gy.

## Capítulo 7 Esquemas de isoefeito a partir da dose uniforme equivalente

### 7.1. Fantomas de *voxel*

Neste trabalho foram segmentadas as secções de imagens de tomografia computadorizada pélvica de dois pacientes com adenocarcinoma da próstata com recurso ao *software* ImageJ versão 1,44p (214). Após a segmentação, as imagens foram convertidas para o código MCNPX de modo a se obterem dois fantomas de *voxel* para serem utilizados nas simulações de LDRBT e EBRT. Foram utilizadas as tomografias computadorizadas de um paciente com uma próstata pequena (Próstata A: 31 cm<sup>3</sup>) e de outro com uma próstata grande (Próstata B: 109 cm<sup>3</sup>). A dimensão de cada *voxel* nos fantomas é a mesma da do voxel da tomografia computadorizada: 0,94 x 0,94 x 5 mm<sup>3</sup>. Foram segmentadas as seguintes estruturas da região pélvica das imagens dos pacientes:

- Pele;
- Bexiga;
- Reto;
- Próstata;
- Vesículas seminais;
- Espinal medula;
- Tecido ósseo;
- Músculo;
- Tecido residual ou adiposo.

A cada estrutura segmentada de interesse foram atribuídas uma determinada densidade e composição elementar. As densidades da próstata, vesículas seminais, reto e bexiga foram determinadas através das densidades eletrónicas de 100 tomografias computadorizadas de pacientes com adenocarcinoma da próstata. As características destes pacientes e dados imagiológicos de interesse encontram-se resumidos na Tabela 7.1.

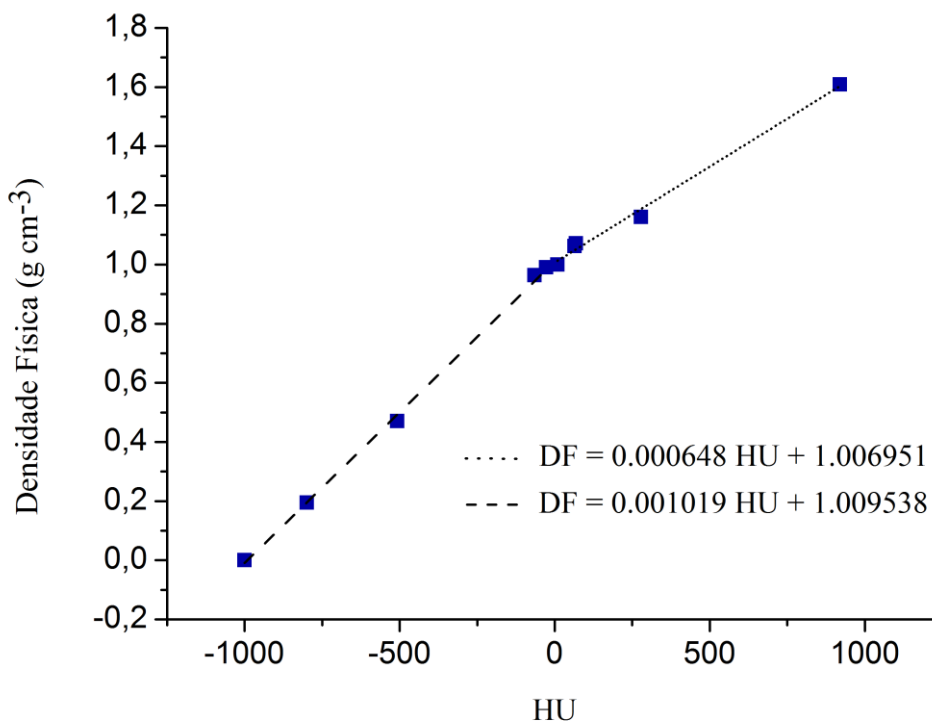
**Tabela 7.1** Características médias dos 100 doentes (amostra aleatória recolhida na Unidade de Radioterapia do Algarve) com adenocarcinoma da próstata cujas tomografias computadorizadas foram utilizadas para a avaliação da densidade da próstata, vesículas seminais, bexiga e reto.

	Mediana	Média	Desvio Padrão
<b>Idade (anos)</b>	68	68	6
<b>Score de Gleason</b>	7	7	1
<b>PSA pré-RT (ng/mL)</b>	12,9	19,0	19,6
<b>Volume próstata (cc) - ecografia</b>	42,0	44,7	21,7
<b>Volume próstata (cc) - CTV</b>	58,2	68,9	81,2
<b>HU Próstata</b>	30,9	31,0	4,3
<b>HU Vesículas Seminais</b>	-19,9	-19,7	22,1
<b>HU Bexiga</b>	11,1	10,7	7,4
<b>HU Reto</b>	-76,43	-126,7	135,4

As densidades físicas da próstata, vesículas seminais, bexiga e reto foram obtidas da curva de calibração da tomografia computadorizada com um fantoma de caracterização de tecido. A Figura 7.1 mostra a curva de calibração para o TPS Eclipse da Varian Medical Systems, mas utilizando as densidades físicas em vez das densidades eletrônicas. O comportamento das densidades físicas em função das HU pode ser previsto através do ajuste linear a duas linhas de tendência, uma para valores de HUs entre -1000 e 0 e outra para HUs acima de 0 (215). Aplicando estes ajustes ao gráfico da Figura 7.1, obtém-se:

$$\text{Densidade Física} = 0.001019 \text{ CT} + 1.009538, \quad (R^2 > 0.99) \quad -1000 \leq \text{CT} \leq 0 \quad (7.1)$$

$$\text{Densidade Física} = 0.000648 \text{ CT} + 1.006951, \quad (R^2 > 0.99) \quad \text{CT} > 0 \quad (7.2)$$



**Figura 7.1** Curva de calibração da tomografia computadorizada: Densidade física (DF) em função das Unidades de Hounsfield (HU). Linha a tracejado: ajuste linear a HU com valor inferior ou igual a 0; Linha com pontos: ajuste linear a HU com valor superior a 0.

O valor médio das HU apresentado na Figura 7.1 para a próstata, vesículas seminais, bexiga e reto foi convertido para densidade física através das expressões (7.1) e (7.2) e esta utilizada como a densidade destas estruturas nos fantasmas de voxel. As densidades do músculo e tecido ósseo, assim como a composição elementar da medula espinal e tecido residual foram tiradas do relatório 44 da ICRU (216). A composição elementar da pele, bexiga, reto, próstata, osso e músculo, e a densidade da pele foram obtidas da publicação 89 da ICRP (190). A Tabela 7.2 resume a composição elementar e densidade atribuídas a cada estrutura segmentada.

**Tabela 7.2 Composição elemental e densidade atribuídas a cada estrutura no fantoma de *voxel*.**

Estrutura	Composição elementar (% por massa)										Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	
<b>Pele (216)</b>	10,0	20,4	4,2	64,5	0,2		0,1	0,2	0,3	0,1		1.100 (216)
<b>Bexiga (216)</b>	10,5	9,6	2,6	76,1	0,2		0,2	0,2	0,3	0,3		1.014 <sup>a)</sup>
<b>Reto<sup>b)</sup> (216)</b>	10,6	11,5	2,2	75,1	0,1		0,1	0,1	0,2	0,1		0.932 <sup>a)</sup>
<b>Próstata (216)</b>	10,5	25,6	2,7	60,2	0,1		0,2	0,3	0,2	0,2		1.027 <sup>a)</sup>
<b>Vesículas seminais<sup>c)</sup> (216)</b>	10,5	25,6	2,7	60,2	0,1		0,2	0,3	0,2	0,2		0.989 <sup>a)</sup>
<b>Medula espinal<sup>d)</sup> (190)</b>	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2		0,4	0,2	0,3	0,3		1.040 (190)
<b>Osso<sup>e)</sup> (216)</b>	3,5	16,0	4,2	44,5	0,3	0,2	9,5	0,3			21,5	1.920 (190)
<b>Músculo (216)</b>	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1		0,2	0,3	0,1	0,4		1.050 (190)
<b>Tecido residual<sup>f)</sup> (190)</b>	11,4	59,8	0,7	27,8	0,1		0,1	0,1				0.950 (190)

<sup>a)</sup> Este estudo.

<sup>b)</sup> Considerada como composição elemental do trato intestinal (estômago e intestino).

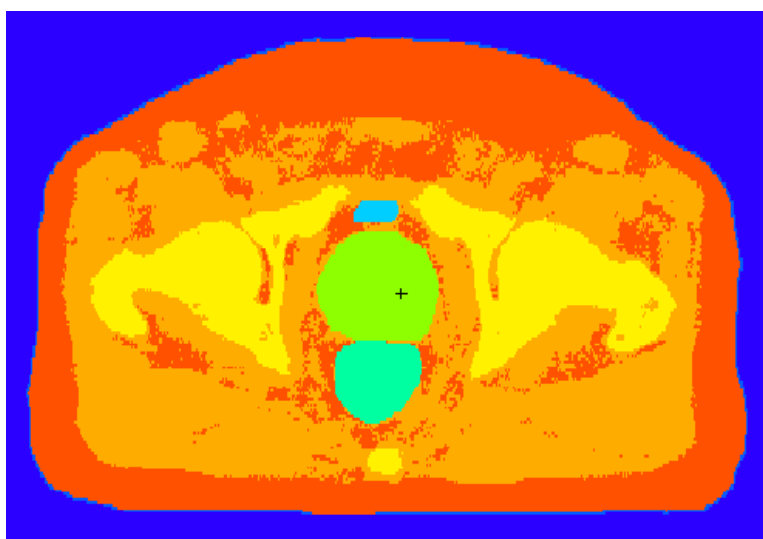
<sup>c)</sup> Considerada como composição elemental da próstata.

<sup>d)</sup> Considerada como composição elemental e densidade do cérebro.

<sup>e)</sup> Osso mineral de adulto.

<sup>f)</sup> Tecido adiposo.

A Figura 7.2 representa uma secção transversal de uma das imagens de tomografia computadorizada segmentadas (Próstata A), resultando num dos fantasmas de *voxel* utilizados neste estudo.



**Figura 7.2 Secção transversal do fantoma de *voxel* Próstata A utilizado neste estudo.**



## 7.2. Simulações de LDRBT

### 7.2.1. Validação da fonte

As simulações de MC para LDRBT tiveram por base a geometria da semente de Iodo-125, Amersham, modelo 6711. A geometria apresentada na secção 3.2.1 e Figura 3.9, foi implementada com o código de MC MCNPX (162) (ver secção 5.1). Para a validação da fonte, procedeu-se à determinação dos parâmetros dosimétricos especificados pelo formalismo do protocolo TG43 (49, 50) e descritos na secção 3.2.2:

- Constante de taxa de dose,  $A$ ;
- Função de dose radial,  $g_L(r)$ ;
- Função de anisotropia 2D,  $F(r, \theta)$ ;
- Função de anisotropia 1D,  $\phi_{an}(r)$ .

Nestas simulações, foi considerado o modo unicamente de fóton (MODE P). O espectro primário de fótons utilizado foi o recomendado pelo TG-43U1 (50). A energia de corte de 1 keV para fótons foi utilizada para os cálculos da função de dose radial e funções de anisotropia, permitindo a simulação dos raios-X característicos do titânio. Para a determinação da  $S_k$ , utilizou-se uma energia de corte de 5 keV, consistente com o padrão NIST de 1999 (217).

#### 7.2.1.1. Metodologias para a determinação dos parâmetros e respetivas incertezas

Para o cálculo da taxa de dose de referência *kerma-ar*,  $S_k$ , a fonte foi introduzida em vácuo centrada num fantoma esférico com 150 cm de raio. De forma a se obter uma aproximação à configuração de medição do NIST *Wide Angle Free Air Chamber* (WAFAC) (217), tal como recomendado pelo TG-43U1 (50), utilizou-se uma célula de contagem (CC) de dimensões 2,7 x 2,7 x 0,05 cm<sup>3</sup> localizada no eixo transversal a 30 cm da fonte. Dentro da CC foi introduzido ar como material para a *tally* de densidade 0,0012 gcm<sup>-3</sup> (50). A *tally* de fluência de energia, \*F4, foi usada para a contagem da fluência de fótons na CC em unidades de MeVcm<sup>-2</sup>fóton<sup>-1</sup> (Tabela 5.4). A fluência de energia foi convertida em unidades de dose (MeVg<sup>-1</sup>fóton<sup>-1</sup>) pela incorporação dos coeficientes de absorção de massa-energia na simulação (218).

Para a determinação das funções de dose radial e de anisotropia foi utilizada a *tally* F6 para a determinação da deposição de energia nas CC em unidades de MeVg<sup>-1</sup>fóton<sup>-1</sup>. A fonte foi colocada no centro de um fantoma de 20 cm de raio. Na avaliação da  $g_L(r)$ , tirou-se vantagem da simetria cilíndrica da semente através da utilização de cilindros co-axiais e planos paralelos, de forma a criar anéis retangulares concêntricos em redor do plano transversal da fonte usados como CC. As dimensões das CC foram escolhidas de modo a minimizar o impacto dos efeitos da dimensão das CC mantendo-se, por outro lado, uma eficiência estatística aceitável. Para a  $F(r, \theta)$ , foram também utilizados anéis retangulares, à excepção das medições para  $\theta=0^\circ$ , onde se recorreu a CC cilíndricas.

Foi ainda realizada uma análise de incertezas dos tipos A (incertezas estatísticas das simulações) e B (outras incertezas estatísticas). Estas foram combinadas de modo a obter-se uma incerteza total com um fator de convergência,  $k=1$ , para um nível de confiança de, aproximadamente, 68% (50). O impacto de cada incerteza analisada foi avaliado para  $A$ ,  $g_L(r)$  ( $g_L(0,5\text{cm})$ ,  $g_L(5,0\text{cm})$ ,  $g_L(8,0\text{cm})$ ), e  $F(r, \theta)$  ( $F(0,5\text{cm};0^\circ)$ ,  $F(5,0\text{cm};0^\circ)$ ,  $F(8,0\text{cm};0^\circ)$ ,  $F(0,5\text{cm};50^\circ)$ ,  $F(5,0\text{cm};50^\circ)$ ,  $F(8,0\text{cm};50^\circ)$ ).

Foram avaliadas as seguintes incertezas para cada parâmetro dosimétrico,  $Y$ , considerando-se que cada um dos parâmetros pode ocorrer entre um valor mínimo ( $c_{\min}$ ) e um valor máximo ( $c_{\max}$ ): construção da semente, espectro de radiação, efeito da média devido ao volume na CC e secções eficazes de ionização. Recorreu-se à Lei da Propagação das Incertezas (50, 219) para a determinação da incerteza associada a cada componente  $c_i$ :

$$\sigma_{Y|C}^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial Y}{\partial c_i} \right)^2 \sigma_{c_i}^2 \quad (7.3)$$

onde

$$\frac{\partial Y}{\partial c_i} = \frac{|Y(c_{\max}) - Y(c_{\min})|}{c_{\max} - c_{\min}} \quad (7.4)$$

A incerteza padrão de cada componente foi determinada considerando-se uma distribuição retangular tipo B da forma:

$$\sigma_{c_i} = \frac{|c_{\max} - c_{\min}|}{2\sqrt{3}} \quad (7.5)$$

#### 7.2.1.1.1. Incerteza na construção geométrica das sementes

Dolan *et al.* (51) realizaram uma análise extensiva das incertezas geométricas associadas à construção das sementes 6711 (Figura 3.9). Foram avaliados os seguintes parâmetros geométricos ( $g_i$ ): comprimento do cilindro de prata; diâmetro do cilindro de prata; diâmetro da face terminal do cilindro de prata; posição longitudinal do cilindro de prata; posição transversal do cilindro de prata; ângulo do cilindro de prata; espessura da camada radioativa; espessura da cápsula de titânio; e espessura da solda terminal da cápsula de titânio. Para cada parâmetro dosimétrico em avaliação,  $Y$ , foram substituídos nas simulações os valores mínimo ( $g_{\min}$ ) e máximo ( $g_{\max}$ ) de cada parâmetro geométrico.

#### 7.2.1.1.2. Incerteza no espectro de radiação da fonte

Para aceder à incerteza dosimétrica associada ao espectro de energia do Iodo-125 e intensidades de emissão utilizadas, o espectro recomendado pelo protocolo TG43U1 (50), que tem por base a análise do NIST (218), foi comparado com o espectro de Iodo-

125 da *National Nuclear Data Center* (NNDC) (48) (Tabela 7.3). Não foram tidos em conta os fótons de energia 3,77 keV representados no espectro da NNDC e considerou-se que as energias de 30,944 keV e 30,995 keV são equivalentes à energia de 30,98 keV do TG43U1. As incertezas associadas a cada valor de intensidade apresentada no decaimento radioativo da NNDC foram utilizadas para determinar os valores de intensidade mínimo ( $s_{min}$ ) e máximo ( $s_{max}$ ). Usou-se cada um destes valores para calcular os parâmetros dosimétricos de interesse utilizando as energias apresentadas no TG43U1, mantendo-se os valores nominais das restantes intensidades.

**Tabela 7.3** Espectros de irradiação do Iodo-125 recomendados pelo protocolo da AAPM TG43U1 (50) e pela NNDC (48). A quinta coluna representa a incerteza ( $k = 1$ ) relativa aos valores da intensidade de cada energia de fótons (48). Estas incertezas foram utilizadas para determinar um valor mínimo ( $s_{min}$ ) e um máximo ( $s_{max}$ ) para cada intensidade usada na simulação.

AAPM TG43U1 (50)		NNDC (48)		$\sigma$	Fótons por desintegração	
Energia (keV)	Fótons por desintegração	Energia (keV)	Fótons por desintegração		$s_{min}$	$s_{max}$
		3,77	0,149	0,6		
27,202	0,406	27,202	0,396	1,1	0,385	0,407
27,472	0,757	27,472	0,731	1,9	0,712	0,757
30,98	0,202	30,944	0,0674	1,8	0,1764	0,217
		30,995	0,13	0,3		
31,71	0,0439	31,704	0,0375	0,9	0,0285	0,0465
35,492	0,0668	35,4925	0,0668	1,3	0,0538	0,0798

### 7.2.1.1.3. Incerteza nas células de contagem

As CC devem ser pequenas de forma a minimizar os efeitos de média dentro dos volumes, mas grandes o suficiente para manter as incertezas estatísticas baixas. Para a avaliação da incerteza nos parâmetros  $Y$  devido aos efeitos de volume, as simulações foram levadas a cabo com CC de +/- 25 %, +/- 50 %, +/- 75 % e +/- 95% em relação aos valores nominais da espessura ( $\Delta_E$ ) e do comprimento ( $\Delta_C$ ). Foi então calculado um desvio padrão dos resultados das *tallies* correspondente a cada parâmetro  $Y$ .

Foram também realizados gráficos dos resultados das *tallies* em função da distância,  $r$ , à fonte aos quais se ajustaram funções exponenciais de segunda ordem do tipo:

$$tally F6 = A1 \cdot \exp(-r / t1) + A2 \cdot \exp(-r / t2) + A3 \quad (7.6)$$

Estas funções de ajuste foram integradas ao longo de cada espessura e comprimento e divididos pelo respetivo intervalo de integração ( $\int_{-\Delta_E/c}^{+\Delta_E/c} tally F6 / 2\Delta_E/c$ ). Os resultados no final foram comparados com o valor da função. Considerou-se que seguiam uma

distribuição rectangular as dimensões das CC com desvios inferiores a 0,5% e valores da *tally* entre o valor nominal +/- 1 desvio padrão.

#### 7.2.1.1.4. Incerteza nas secções eficazes de ionização

As simulações de MC foram realizadas com recurso ao código de MC MCNPX do Laboratório Los Alamos (162) e às tabelas de secções eficazes da biblioteca *.p04* da NNDC ENDF/B (164) que têm por base o EDPL97 (165). O EDPL97 fornece algumas incertezas relacionadas com as secções eficazes de fotoionização para dadas gamas de energias de fótons. A incerteza máxima para a secção eficaz de fotoionização apresentada pela EPDL97 para a gama de energias de interesse (5 keV - 100 keV) é de 2% ( $k = 1$ ). Uma vez que a fotoionização é o processo de interação predominante nesta gama de energias, pode assumir-se a mesma incerteza como a incerteza total das secções eficazes ou dos coeficientes de atenuação mássicos ( $\mu/\rho$ ) (220). Neste estudo, assumiu-se ainda esta incerteza como a incerteza relacionada com os coeficientes de absorção de massa-energia ( $\mu_{en}/\rho$ ).

De forma a determinar o impacto desta incerteza em  $A$ ,  $S_k$  foi recalculado substituindo-se cada coeficiente  $(\mu_{en}/\rho)_i$  em ar pelo seu valor mínimo  $[(\mu_{en}/\rho)_{min} = (\mu_{en}/\rho)_i - (\mu_{en}/\rho)_i \times 0.02]$  e máximo  $[(\mu_{en}/\rho)_{max} = (\mu_{en}/\rho)_i + (\mu_{en}/\rho)_i \times 0.02]$ , mantendo os outros coeficientes no seu valor nominal. As variações em  $A$  devido a  $(\mu_{en}/\rho)_i$  foram determinadas por via da substituição dos coeficientes  $(\mu_{en}/\rho)_i$  pelos seus valores mínimo e máximo para o cálculo da taxa de dose na *tally* \*F4, mantendo-se  $S_k$  no seu valor nominal. Os parâmetros relacionados com a taxa de dose foram também recalculados com recurso à *tally* \*F4 e aos valores mínimos e máximos em água.

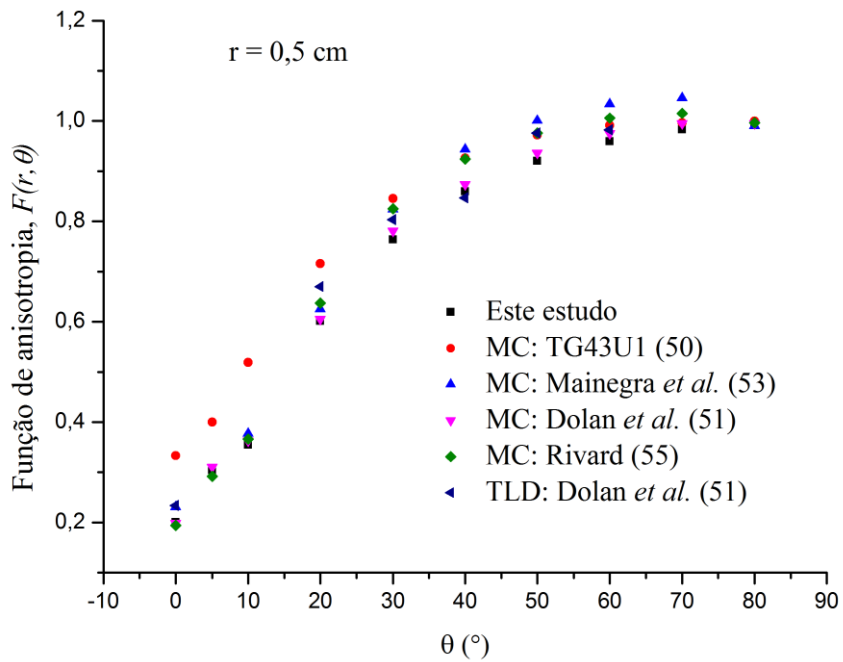
#### 7.2.1.2. Resultados da validação

Para a constante de taxa de dose,  $A$ , obteve-se um valor de  $0,936 \pm 0,066 \text{ cGyh}^{-1}\text{U}^{-1}$ . A incerteza associada ao valor provém dos resultados da Tabela 7.5. Na Tabela 7.4 são apresentados os resultados da função de dose radial,  $g_L(r)$ , e o respetivo desvio em relação a outros resultados da literatura ( $\Delta g_L(r)$ ): TG43 (49, 50), Dolan *et al.* (51), Rivard (55), Mainegra *et al.* (221). O desvio é determinado como  $\Delta g_L(r) = [(g_L(r)_{este\ estudo} / g_L(r)_{literatura}) - 1] \times 100\%$ .

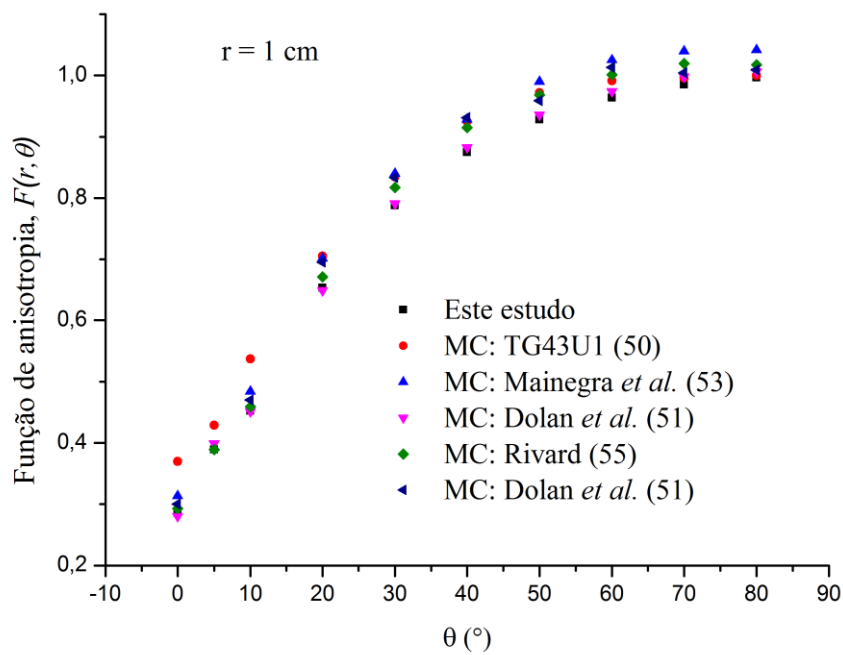
**Tabela 7.4** Função de dose radial,  $g_L(r)$ , para uma semente de Iodo-125, Amersham, modelo 6711 para distâncias radiais entre 0,1 e 11 cm e comparação com outros resultados da literatura para a mesma fonte.

Distância radial (cm)	$g_L(r)$ (este estudo)	$\Delta g_L(r)$ (%)					
		MC				TLD	
		TG-43U1 (50)	Mainegra <i>et al.</i> (221)	Dolan <i>et al.</i> (51)	Rivard (55)	TG43 (49)	Dolan <i>et al.</i> (51)
0,1	1,104	4,61		-0,48	6,53		
0,12	1,109						
0,15	1,113	3,26			5,31		
0,2	1,114			0,53	4,19		8,24
0,25	1,110	2,63			3,40		
0,3	1,105			0,19	2,80		
0,4	1,093			0,41	2,00		
0,5	1,080	0,87	-0,90	0,49	1,34	3,88	-1,88
0,75	1,042	0,05		0,14			
1	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,906	-0,21	0,22	0,12	-0,76	-2,15	-1,41
2	0,810	-0,55	0,25	0,57	-1,27	-2,70	-1,03
2,5	0,716		-2,11		-1,82	-2,08	
3	0,628	-0,59	-1,28	0,36	-2,29	-0,59	-0,27
4	0,477	-3,81	-0,61	0,44	-2,83	3,04	0,44
5	0,358	-1,77	0,05	0,72	-3,36	3,95	0,44
6	0,265	-1,72	0,06	0,90	-3,86	0,51	0,51
7	0,196	-1,50	0,62	1,04	-4,39	-3,92	-0,50
8	0,145	-2,35	0,15	1,06	-4,29		-4,29
9	0,106	-2,63	0,41	0,13	-4,38		-6,07
10	0,078	-3,08	-3,20	1,07	-5,09		-8,44
11	0,057						

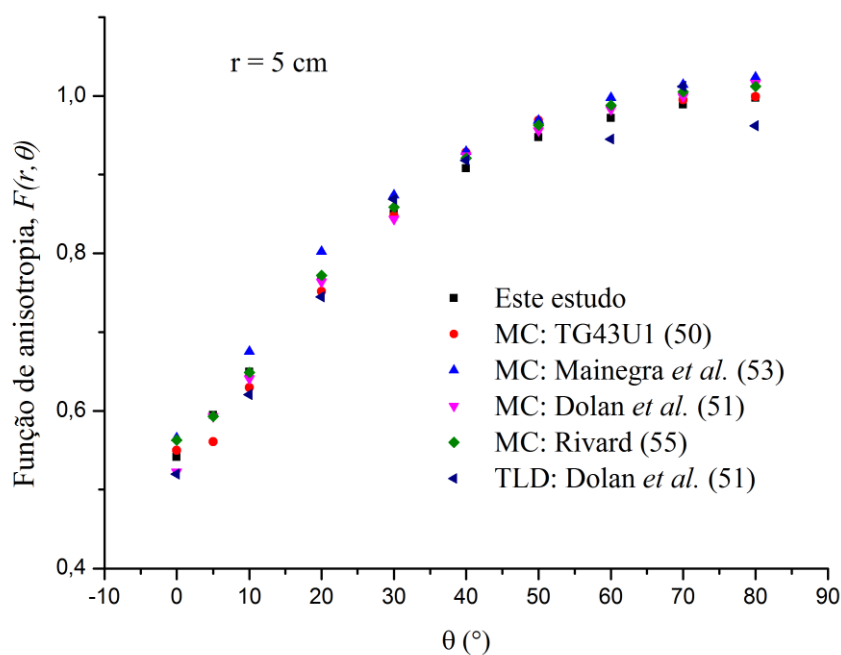
Para a função de anisotropia 2D,  $F(r, \theta)$ , os resultados deste estudo são comparados com a literatura (TG43U1 (50), Dolan *et al.* (51), Rivard (55), Mainegra *et al.* (222)) na Figura 7.3 à Figura 7.6, para as distância à fonte de 0,5 cm, 1 cm, 5 cm e 7 cm, respectivamente. A Figura 7.7 mostra o desvio da função de anisotropia 1D dos resultados da literatura (TG43U1 (50), Dolan *et al.* (51), Rivard (55)), isto é,  $\Delta\phi_{an}(r) = [(\phi_{an}(r)_{\text{este estudo}} / \phi_{an \text{ literatura}}) - 1] \times 100\%$ .



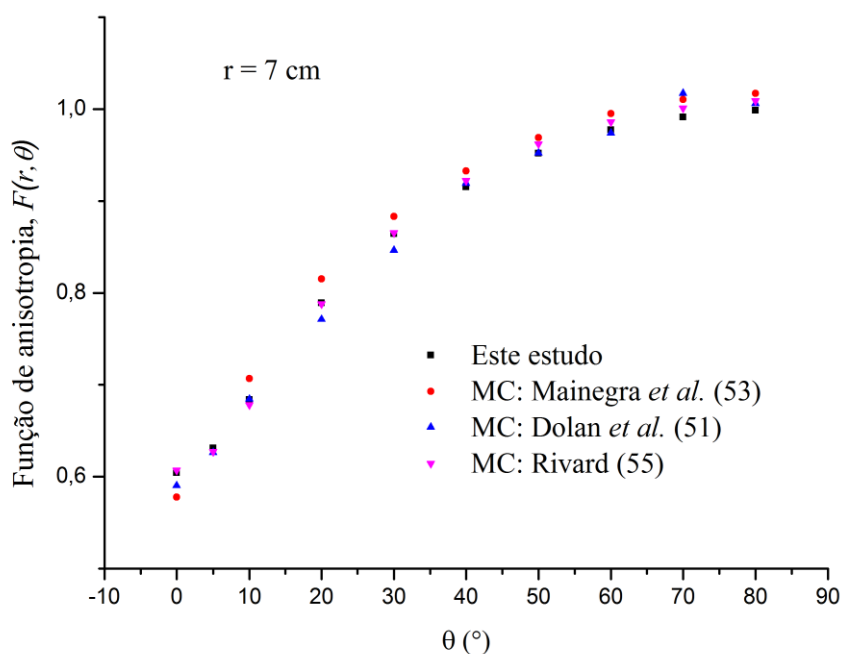
**Figura 7.3** Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 0,5 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura.



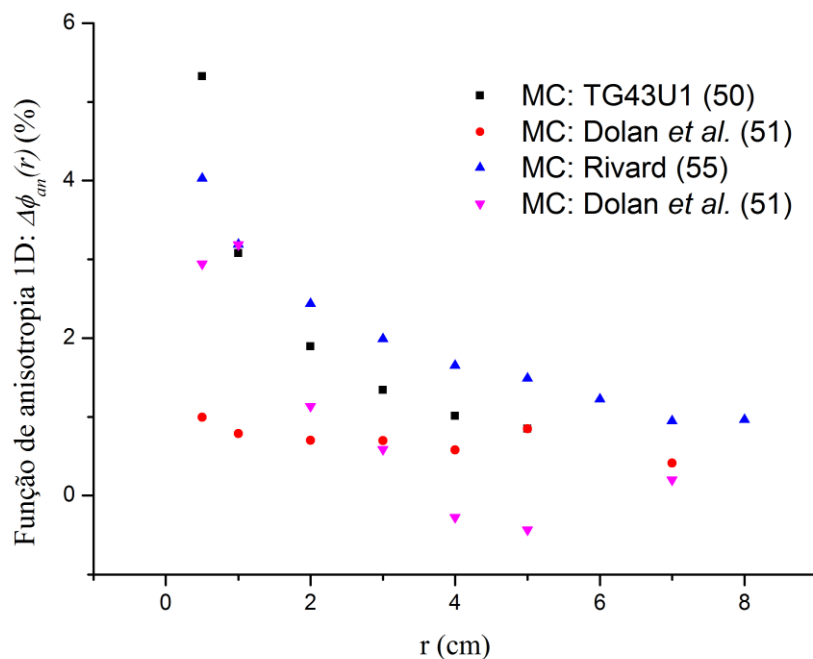
**Figura 7.4** Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 1 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura.



**Figura 7.5** Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 5 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura.



**Figura 7.6** Resultados para a função de anisotropia como função do ângulo para a distância de 7 cm da fonte e comparação com outros resultados da literatura.



**Figura 7.7** Função de anisotropia 1D calculada neste estudo em comparação aos dados da literatura para a mesma fonte ( $\Delta\phi_{an}(r)$ ).

Os resultados da avaliação das incertezas tipo A (Estatística de MC) e tipo B (outras incertezas estatísticas) associadas à determinação dos parâmetros do formalismo TG43U1 são apresentados na Tabela 7.5.

**Tabela 7.5** Análise de incertezas associadas às simulações de MC.

	$\mu_{gL(r)} (\%)$				$\mu_{F(r,\theta)} (\%)$				$\sigma_A (\%)$	
$r \text{ (cm)} \rightarrow$	0.5	5	8		0.5	5	8			
$\theta \text{ (}^\circ\text{)} \rightarrow$		90		0	50	0	50	0	50	90
<b>Geometria das sementes</b>	2.38	3.16	2.86	11.46	1.10	7.02	0.99	6.80	1.40	6.94
<b>Espetro de radiação</b>	0.04	0.40	0.82	0.11	0.01	0.21	0.03	0.18	0.07	0.06
<b>Células de contagem</b>	0.02	0.01	0.02	6.88	0.04	0.19	0.04	0.00	0.01	0.12
<b>Secções eficazes</b>	0.0	0.04	0.08	0.09	0.02	0.05	0.0	0.02	0.0	0.92
<b>Estatística de MC</b>	0.02	0.06	0.12	0.12	0.04	0.57	0.08	0.42	0.16	0.13
<b>Soma em quadratura</b>	2.38	3.19	2.98	13.37	1.10	7.05	0.99	6.82	1.41	7.00



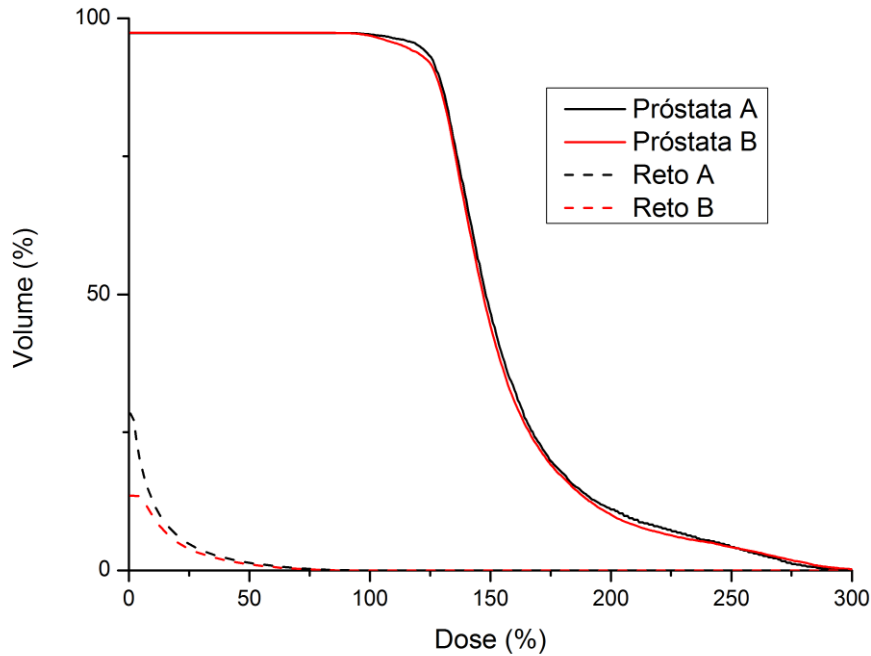
### 7.2.2. Simulação do tratamento

Para a simulação do tratamento de LDRBT, as sementes foram incluídas nos fantasmas de voxel da secção 7.1 e posicionadas no volume da próstata numa distribuição periférica simplificada. Considerou-se que as sementes apresentavam uma atividade inicial ( $A_i$ ) de 0,6 mCi para uma prescrição de dose de 145 Gy ( $TD_{LDRBT}$ ). Utilizou-se um total de 93 sementes na Próstata A e de 204 na Próstata B. A *tally* F6 foi usada para a determinação da deposição de energia em cada voxel em unidades de  $\text{MeVg}^{-1}\text{fotão}^{-1}$  após simulação de  $1 \times 10^8$  partículas. Esta energia depositada foi depois convertida em dose total absorvida em cada voxel  $i$  ( $D_{vi}$ ):

$$D_{vi} = \frac{\text{tally F6}[\text{MeVg}^{-1}\text{fotão}^{-1}]}{0,001[\text{Kg}]} \times 1,6\text{E}-13[\text{J}] \times \frac{\text{número de sementes} \times A_i[\text{Ci}]}{\ln(2) / T_{1/2}[\text{s}]} \quad (7.7)$$

onde  $T_{1/2}$  é o período de semidesintegração do Iodo-125, correspondente a, aproximadamente, 60 dias.

A informação da dose depositada em cada voxel  $i$  foi utilizada para a construção de DVHs dos tratamentos em simulação. Os cDVHs correspondentes aos volumes das próstatas (Próstata A e Próstata B), assim como dos respectivos retos (Reto A e Reto B) são apresentados na Figura 7.8.



**Figura 7.8 DVHs obtidos para as Próstatas A e B e retos correspondentes (Reto A e B) após a simulação de  $1 \times 10^8$  partículas. Considerou-se uma  $A_i$  de 0,6 mCi para uma prescrição de dose de 145 Gy.**

Os dDVH dos tratamentos simulados foram utilizados para o cálculo da EUD. No caso da próstata, recorreu-se à equações (4.18) e (4.20) a (4.22) para a determinação da EUD e à equação (4.24) para a TCP. Para o reto, foi utilizada a equação (4.17) para o cálculo da gEUD. O parâmetro  $T_{ef}$  na equação (4.20) foi substituído pelo tempo médio de irradiação ( $T_{med}$ ), ficando:

$$T_{med} = 1,44 \times T_{1/2} \quad (7.8)$$

e

$$R_0 = \frac{TD}{T_{med}} \quad (7.9)$$

As equações (4.26) e (4.27) foram utilizadas para a determinação da NTCP do reto.

Determinou-se a EUD em função da TD para cada fantoma em estudo. Começou-se assim por prever a  $A_i$  das sementes necessária para cumprir os parâmetros de avaliação do implante da Tabela 3.3 para a próstata (CTV) para TDs de 10 a 145 Gy. As TCPs foram calculadas em função da TD para os três grupos de risco de pacientes (Tabela 4.1). Para os retos, determinou-se ainda a NTCP em função da dose prescrita.

Estes resultados encontram-se resumidos na Tabela 7.6 à Tabela 7.9 e na Figura 7.9 à Figura 7.11.

**Tabela 7.6 EUD e TCP para os três grupos de risco ( $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$ ) em função da TD prescrita e da  $A_i$  das fontes para a Próstata A obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para a próstata (CTV) e dose média ( $D_{med}$ ) para cada conjunto (TD,  $A_i$ ).**

TD (Gy)	$A_i$ (mCi)	$V_{100\%}$ (%)	$V_{150\%}$ (%)	$D_{90\%}$ (Gy)	$D_{med}$ (Gy)	EUD (Gy)	TCP $_{K1}$ (%)	TCP $_{K2}$ (%)	TCP $_{K3}$ (%)
10	0,04	96	23	11	12	3	0,0	0,0	0,0
20	0,08	96	19	22	25	8	0,0	0,0	0,0
30	0,13	97	28	35	40	14	0,0	0,0	0,0
40	0,18	97	34	48	56	21	0,0	0,0	0,0
50	0,22	97	29	59	68	27	0,0	0,0	0,0
60	0,25	96	21	67	77	31	0,0	0,0	0,0
70	0,30	96	25	80	93	38	0,0	0,0	0,0
80	0,35	96	27	96	108	44	0,0	0,0	0,0
90	0,40	97	30	107	123	51	6,4	0,6	0,0
100	0,45	97	32	120	139	57	60,0	37,4	3,0
110	0,5	97	34	133	154	64	90,5	83,0	50,5
120	0,5	96	21	133	154	64	90,5	83,0	50,5
130	0,6	97	36	159	185	76	99,6	99,2	97,2
140	0,6	96	24	159	185	76	99,6	99,2	97,2
145	0,6	96	20	160	185	76	99,6	99,2	97,2

**Tabela 7.7 EUD e TCP para os três grupos de risco ( $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$ ) em função da TD prescrita e da  $A_i$  das fontes para a Próstata B obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para a próstata (CTV) e dose média ( $D_{med}$ ) para cada conjunto (TD,  $A_i$ ).**

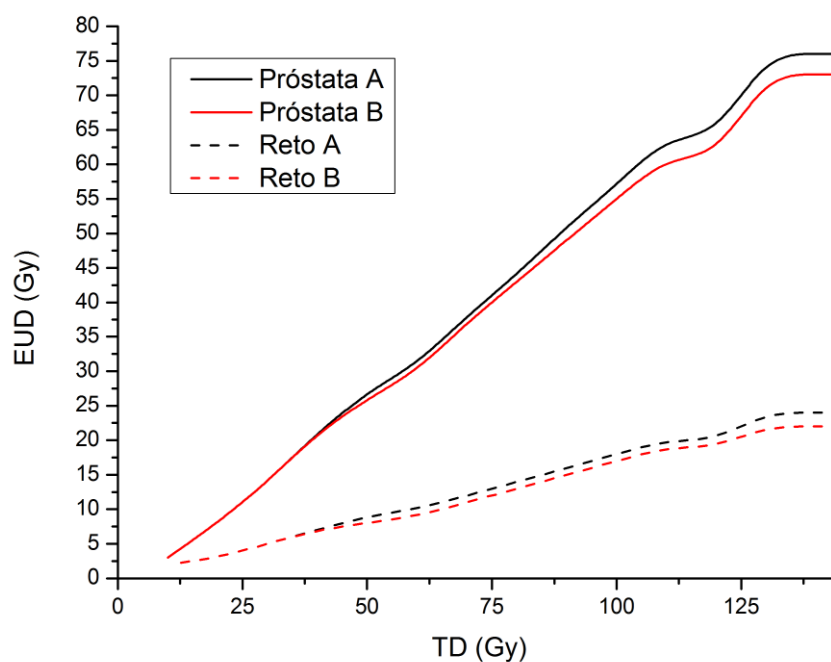
TD (Gy)	$A_i$ (mCi)	$V_{100\%}$ (%)	$V_{150\%}$ (%)	$D_{90\%}$ (Gy)	$D_{med}$ (Gy)	EUD (Gy)	TCP $_{K1}$ (%)	TCP $_{K2}$ (%)	TCP $_{K3}$ (%)
10	0,04	96	22	11	12	3	0,0	0,0	0,0
20	0,08	95	19	22	25	8	0,0	0,0	0,0
30	0,13	96	27	35	40	14	0,0	0,0	0,0
40	0,18	96	32	48	55	21	0,0	0,0	0,0
50	0,22	96	28	58	68	26	0,0	0,0	0,0
60	0,25	95	21	66	77	30	0,0	0,0	0,0
70	0,30	95	23	80	92	37	0,0	0,0	0,0
80	0,35	96	26	93	108	43	0,0	0,0	0,0
90	0,40	96	28	106	123	49	1,4	0,0	0,0
100	0,45	96	30	119	138	55	41,1	18,9	0,2
110	0,5	96	32	132	154	61	82,6	69,8	26,8
120	0,5	95	20	132	154	61	82,6	69,8	26,8
130	0,6	96	34	158	184	73	99,0	98,2	93,5
140	0,6	95	23	158	184	73	99,0	98,2	93,5
145	0,6	95	19	158	184	73	99,0	98,2	93,5

**Tabela 7.8 gEUD e NTCP em função da TD prescrita e da  $A_i$  das fontes para o Reto A obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para o reto e dose média ( $D_{med}$ ) para cada conjunto (TD,  $A_i$ ).**

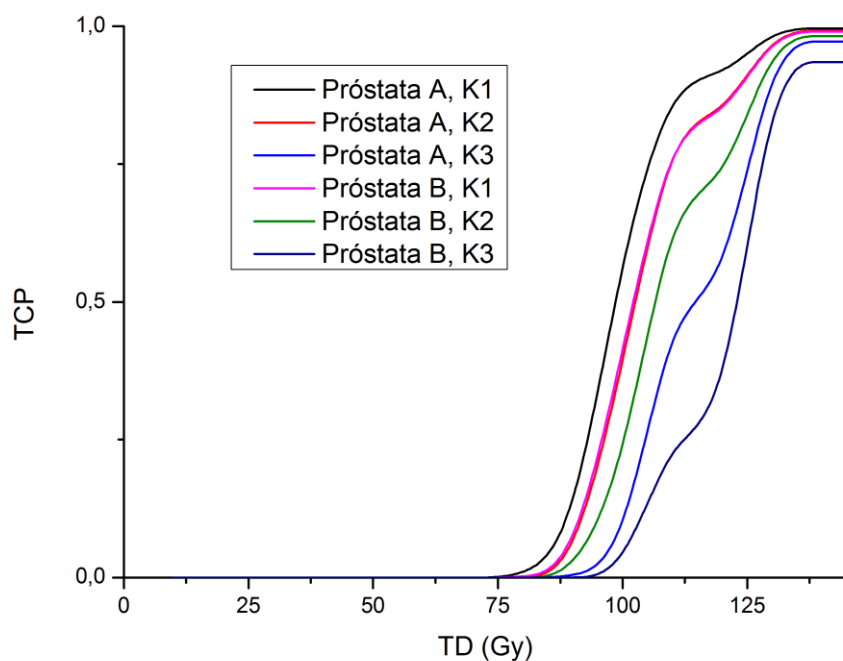
TD (Gy)	$A_i$ (mCi)	$V_{100\%}$ (cc)	$D_{0,1cc}$ (Gy)	$D_{med}$ (Gy)	gEUD (Gy)	NTCP (%)
10	0,04	0,00	9	0,3	2	0,00
20	0,08	0,00	17	0,5	3	0,00
30	0,13	0,00	27	0,8	5	0,00
40	0,18	0,02	38	1,1	7	0,00
50	0,22	0,00	46	1,4	9	0,00
60	0,25	0,00	52	1,6	10	0,00
70	0,30	0,00	63	1,9	12	0,00
80	0,35	0,00	73	2,2	14	0,00
90	0,40	0,00	88	2,5	16	0,00
100	0,45	0,01	99	2,8	18	0,01
110	0,5	0,02	110	3,1	20	0,01
120	0,5	0,00	110	3,1	20	0,01
130	0,6	0,02	125	3,7	24	0,03
140	0,6	0,00	125	3,7	24	0,03
145	0,6	0,00	125	3,7	24	0,03

**Tabela 7.9** gEUD e NTCP em função da TD prescrita e da  $A_i$  das fontes para o Reto B obtidas com as simulações de LDRBT. Parâmetros de avaliação da Tabela 3.3 para o reto e dose média ( $D_{med}$ ) para cada conjunto (TD,  $A_i$ ).

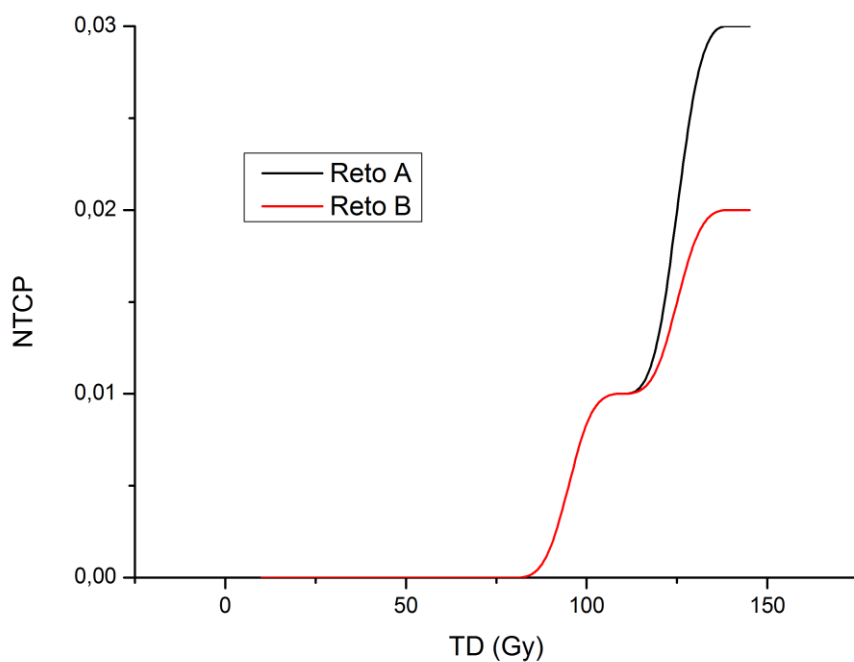
TD (Gy)	$A_i$ (mCi)	$V_{100\%}$ (cc)	$D_{0,1cc}$ (Gy)	$D_{med}$ (Gy)	gEUD (Gy)	NTCP (%)
10	0,04	0,00	9	0,2	2	0,00
20	0,08	0,00	16	0,5	3	0,00
30	0,13	0,00	25	0,8	5	0,00
40	0,18	0,00	35	1,0	7	0,00
50	0,22	0,00	42	1,3	8	0,00
60	0,25	0,00	48	1,4	9	0,00
70	0,30	0,00	57	1,7	11	0,00
80	0,35	0,00	67	2,0	13	0,00
90	0,40	0,00	76	2,3	15	0,00
100	0,45	0,00	86	2,6	17	0,01
110	0,5	0,00	95	2,9	19	0,01
120	0,5	0,00	95	2,9	19	0,01
130	0,6	0,00	114	3,5	22	0,02
140	0,6	0,00	114	3,5	22	0,02
145	0,6	0,00	114	3,5	22	0,02



**Figura 7.9** EUD obtido através do dDVH dos tratamentos simulados em função da TD de LDRBT para as Próstatas A e B e correspondentes Retos A e B.



**Figura 7.10** TCP obtido através do dDVH dos tratamentos simulados e do número de clonogênios tumorais (parâmetros  $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$  da Tabela 4.1) em função da TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

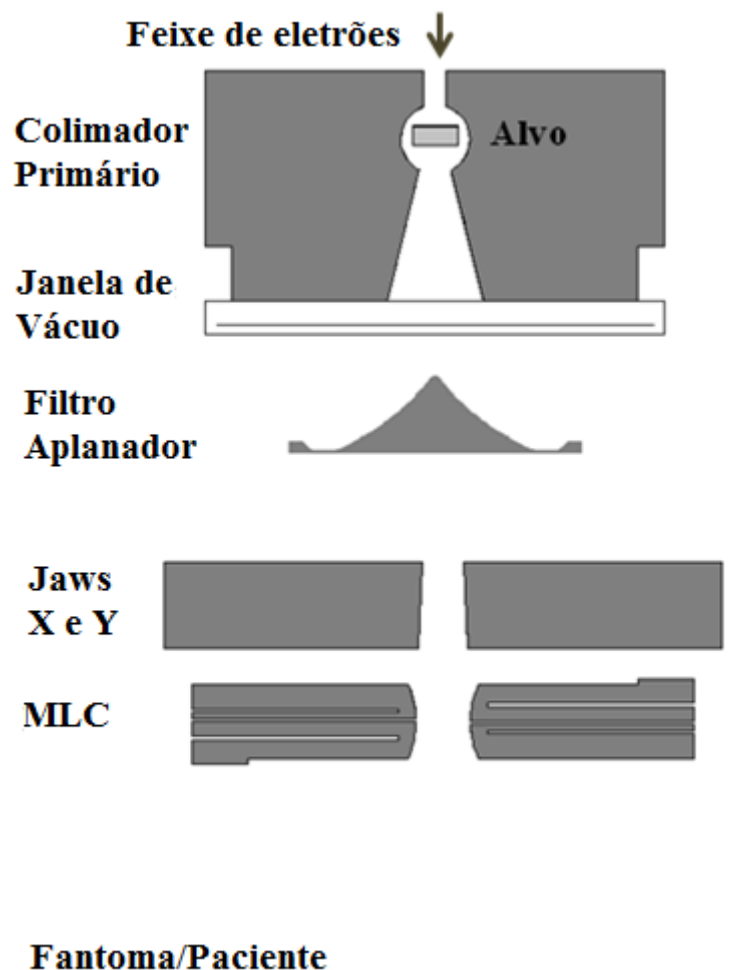


**Figura 7.11** NTCP obtido através do dDVH dos tratamentos simulados em função da TD de LDRBT para os Retos A e B.

### 7.3. Simulações de EBRT

#### 7.3.1. Validação do LINAC

Neste trabalho procedeu-se à modelação da cabeça de tratamento do LINAC Varian Clinac 2100 C/D (Varian Oncology Systems, Palo Alto, CA 94304 USA) com o código de MC MCNPX (162) (ver secção 5.1). A geometria da cabeça do LINAC foi fornecida pela Varian Medical Systems. Os componentes da cabeça do LINAC implementados incluem o colimador primário, alvo, filtro aplanador, *jaws* e colimador multilâminas (Millenium MLC, 120 lâminas) (Figura 7.12). A atenuação nas câmaras de ionização de monitorização e no espelho da luz de campo são negligenciáveis (154, 223), pelo que estes componentes não foram incluídos na simulação.

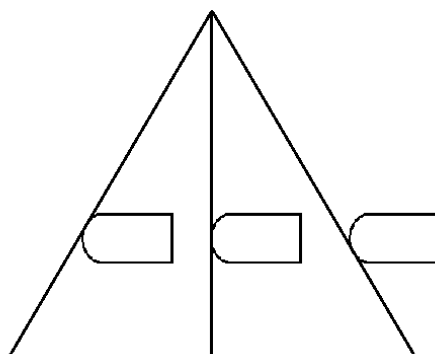


**Figura 7.12** Visualização esquemática da cabeça do LINAC Varian Clinac 2100 C/D implementada com o código de MC MCNPX. Adaptado de (162).

O feixe de elétrons inicial atinge um alvo composto por duas camadas: uma primeira camada de tungsténio, onde ocorre grande parte da produção de fótons por *bremsstrahlung*; e uma segunda camada de cobre para uma dissipação rápida do calor.

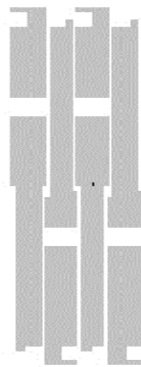
O feixe de *bremstrahlung* do alvo de raios X é limitado na dimensão de campo máxima pelo colimador primário, feito de tungsténio. Abaixo do colimador primário encontra-se um filtro aplanador de tungsténio. Este filtro tem uma espessura maior no centro de forma a produzir um campo de radiação de intensidade uniforme em profundidade. Os colimadores secundários, *jaws*, também feitos de tungsténio, são controlados pelo utilizador de forma a garantir a dimensão de campo pretendida. As *jaws* superiores (Y) movem-se ao longo de um arco com 28 cm de raio centrado no alvo. As *jaws* inferiores (X) movem-se linearmente, girando de forma a manter as faces centradas no alvo.

O colimador multilâminas Millennium<sup>®</sup> MLC é composto por dois bancos de lâminas de tungsténio, cada um com 60 lâminas, que permitem a conformação do campo de radiação ao volume de tratamento. As 20 lâminas centrais têm uma largura de 5 mm e as 20 lâminas externas uma largura de 10 mm. Há três tipos diferentes de lâminas que constituem este MLC: *target*, *isocenter* e *full*. As lâminas internas encontram-se dispostas num padrão alternado com o final mais espesso em direção ao alvo (lâmina *target*) e em direção ao isocentro (lâmina *isocenter*). As extremidades das lâminas são arredondadas de modo a garantir uma dimensão de penumbra constante em função da posição da lâmina (Figura 7.13).



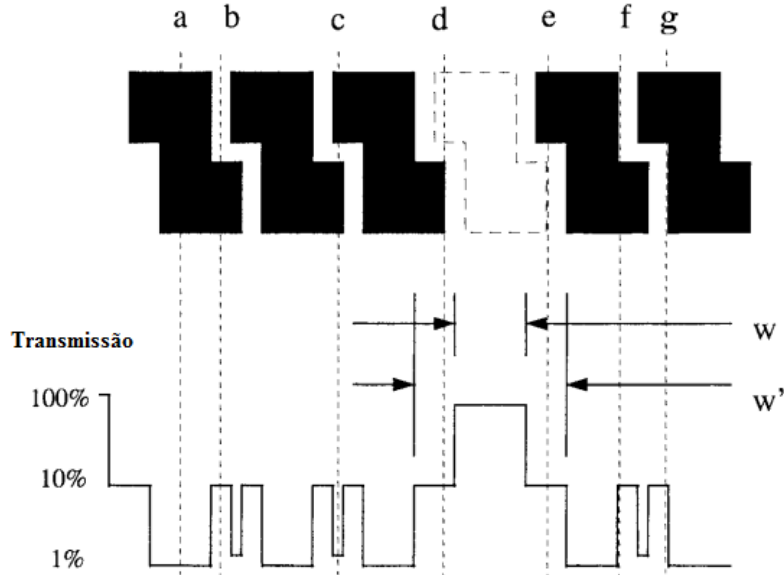
**Figura 7.13** Representação esquemática dos raios do feixe que determinam a forma do limite do campo de radiação nas extremidades arredondadas das lâminas.

As lâminas adjacentes encontram-se separadas por um *gap* de ar (*gap* inter-lâminas), permitindo uma fricção mínima e que a lâmina se mova livremente. O espaço do *gap* inter-lâminas pode variar entre 0,025 e 0,125 mm. A modelação das lâminas em MC é complexa devido à sua geometria. As propriedades geométricas mais importantes para a radiação transmitida através do MLC são a borda da lâmina e o efeito *tongue* e *groove*, que cria um ajuste apertado entre as lâminas do MLC enquanto estas se movem e minimiza o espaço entre lâminas adjacentes (Figura 7.14).



**Figura 7.14** Representação do Millennium® MLC simulado neste trabalho, lâminas *half target* e *half isocenter*.

A Figura 7.15 apresenta um esquema da transmissão da radiação através das lâminas, simplificada como uma função degrau (224). Um raio que percorre o trajeto *a* passa através da altura completa da lâmina, sendo completamente atenuado. Um raio ao longo de *b* é atenuado em cerca de metade da altura da lâmina. Um raio ao longo de *c* passa através do *tongue* e *groove*, sendo quase completamente atenuado. Na prática, o vale teórico no centro do perfil de fuga nunca é detetado. Retraindo um lâmina, a distância entre as duas consecutivas é de alguma forma maior que o espaço entre as lâminas ( $W'$  na Figura 7.15), com uma penumbra de dimensão  $(W' - W)/2$ .



**Figura 7.15** Representação de diferentes percursos de fuga entre lâminas e do efeito *tong* e *groove* na penumbra ao longo do lado de uma lâmina de MLC. Adaptado de (224).

### 7.3.1.1. Energias de *cut-off* para elétrons

Na simulação dos fótons, optou-se por utilizar a energia de *cut-off* de *default* do MCNPX, isto é, 0,001 MeV. No entanto, a simulação dos elétrons implica um tempo de cálculo consideravelmente superior e nota-se uma considerável redução deste tempo



com o aumento da energia de *cut-off*. Para a avaliação da energia mínima de elétrons a utilizar na validação do LINAC (valor de *cut-off* de energia, CUT:e) foi utilizado um método semelhante ao descrito por Schach von Wittenau *et al.* (2000) (225). Descreve-se uma Figura de Mérito (FOM) da seguinte forma:

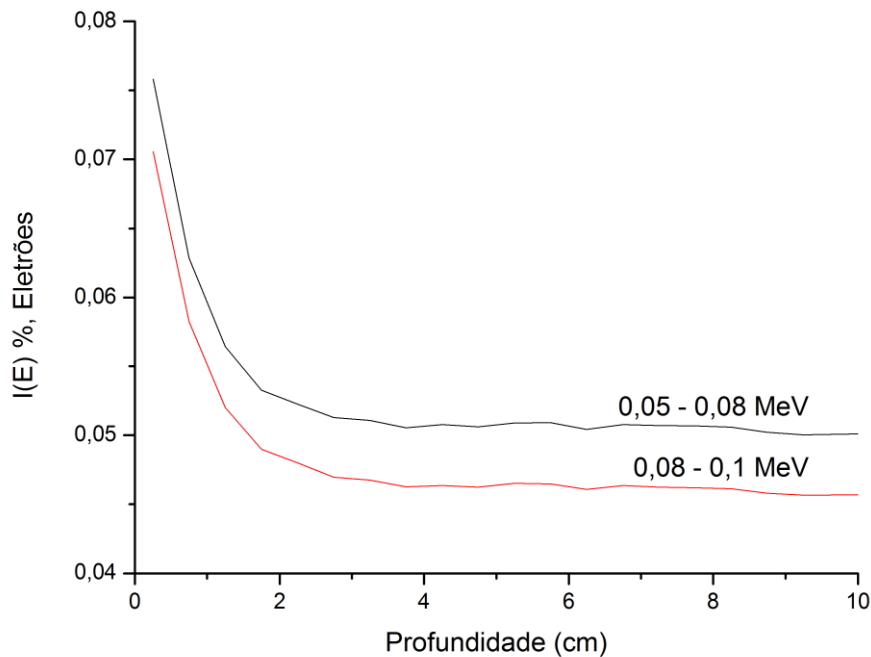
$$FOM = \sum_j I(E_j) \quad (7.10)$$

onde  $E_j$  são as energias das partículas de elétrons que compõem o espectro do feixe emergente do LINAC e incidente no fantoma e  $I(E_j)$  a importância das partículas de uma dada energia para a energia total do cálculo de dose.

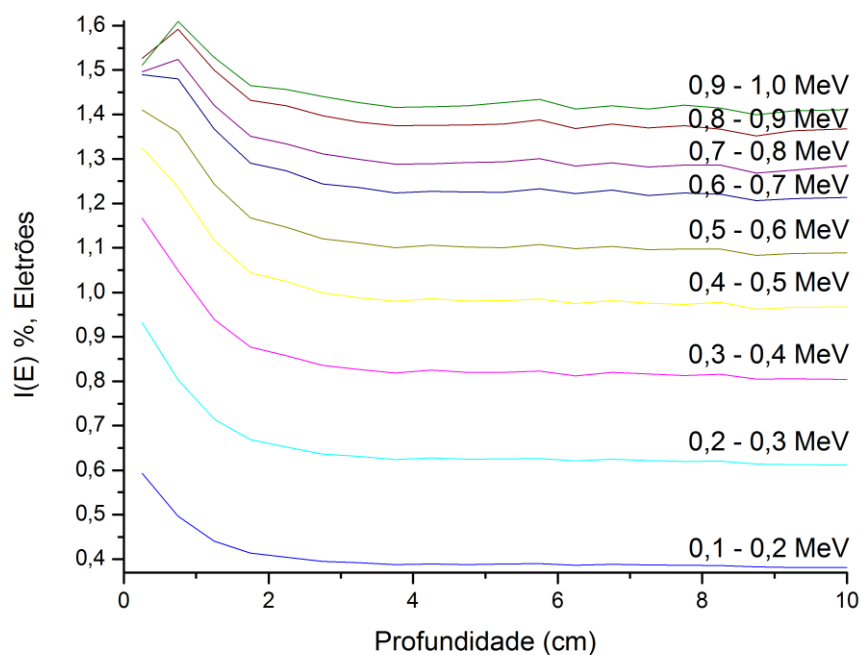
A *tally* de fluência de energia, \*F4, foi utilizada para determinação da fluência energética dos elétrons dentro de determinadas gamas de energia e para profundidades crescentes de 0,25 cm a 10 cm no fantoma de água, correspondendo a  $I(E_j)$ . A FOM descrita corresponde à fluência de energia total contabilizada para cada profundidade. A importância relativa,  $I(E_j) \%$ , das partículas de uma determinada gama de energia a uma dada profundidade é descrita como:

$$I(E_j) \% = \frac{I(E_j)}{FOM} \times 100\% \quad (7.11)$$

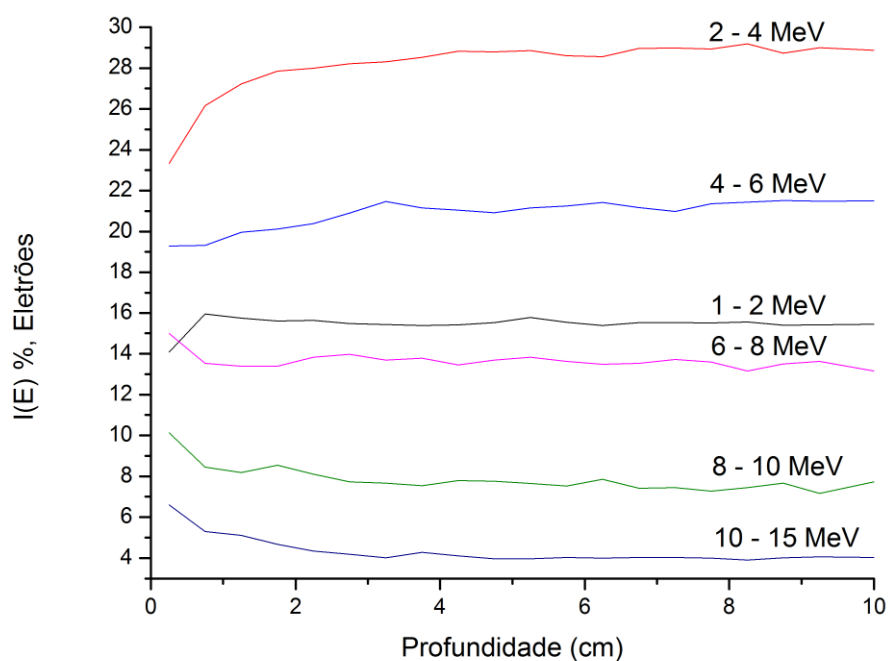
As importâncias relativas em função da profundidade para as várias gamas de energias de elétrons entre 0,05 e 15 MeV são apresentadas na Figura 7.16 à Figura 7.18.



**Figura 7.16 Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 0,05 e 0,10 MeV em função da profundidade.**



**Figura 7.17** Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 0,1 e 1,0 MeV em função da profundidade.



**Figura 7.18** Importâncias relativas da fluência energética em água para as energias de elétrons entre 1 e 15 MeV em função da profundidade.

A contribuição dos elétrons de energias inferiores a 0,1 MeV para a deposição total de energia destas partículas em água até aos 10 cm de profundidade é inferior a 0,1%. Obtiveram-se contribuições inferiores a 1% até aos 10 cm para energias de elétrons inferiores a 0,3 MeV e em elétrons inferiores a 0,5 MeV para profundidades a partir de 2,7 cm.

É ainda visível uma diminuição da importância com a profundidade para os elétrons de energias até 0,6 MeV. Para partículas entre 0,7 MeV e 2,0 MeV, a importância apresenta uma região de *buildup* com um máximo a aproximadamente 0,75 cm de profundidade em água e diminuído depois até aos 3,25 cm, quando estabiliza. Em energias entre 2 MeV e 6 MeV de elétrons, tem-se ainda um ligeiro aumento da importância que estabiliza com a profundidade. A importância dos elétrons acima de 6 MeV apresenta um decréscimo mais acentuado até cerca de 0,75 cm de profundidade, continuando depois a diminuir até aproximadamente 3 - 4 cm e estabilizando a profundidades superiores.

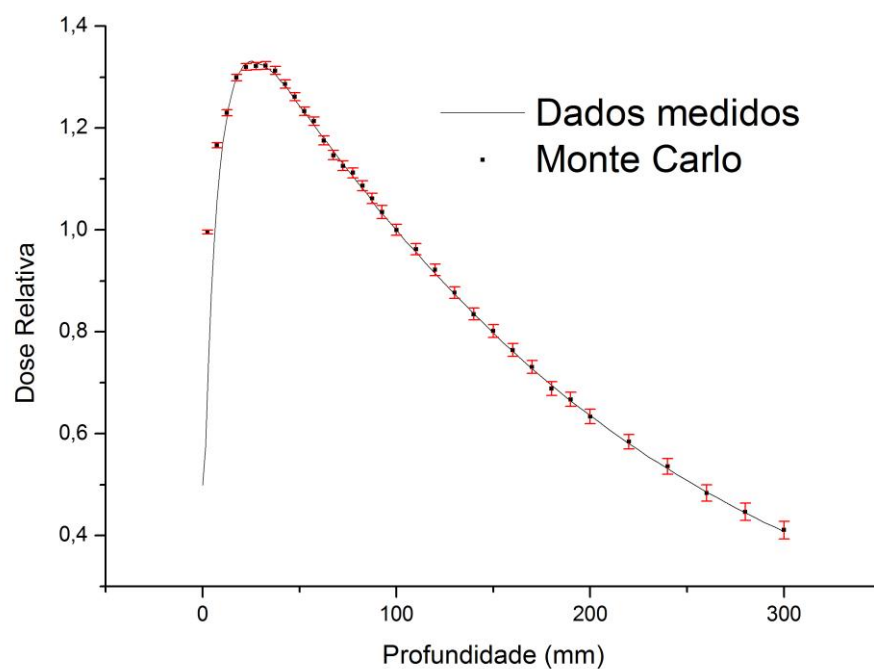
Na validação do LINAC optou-se pela utilização de uma energia de cut-off para elétrons de 0,5 MeV, garantindo uma contribuição inferior a 1% do total destas partículas a partir dos 2,7 cm de profundidade em água e até 1,3% para profundidades inferiores.

### 7.3.1.2. Energia inicial média e dispersão radial dos elétrons

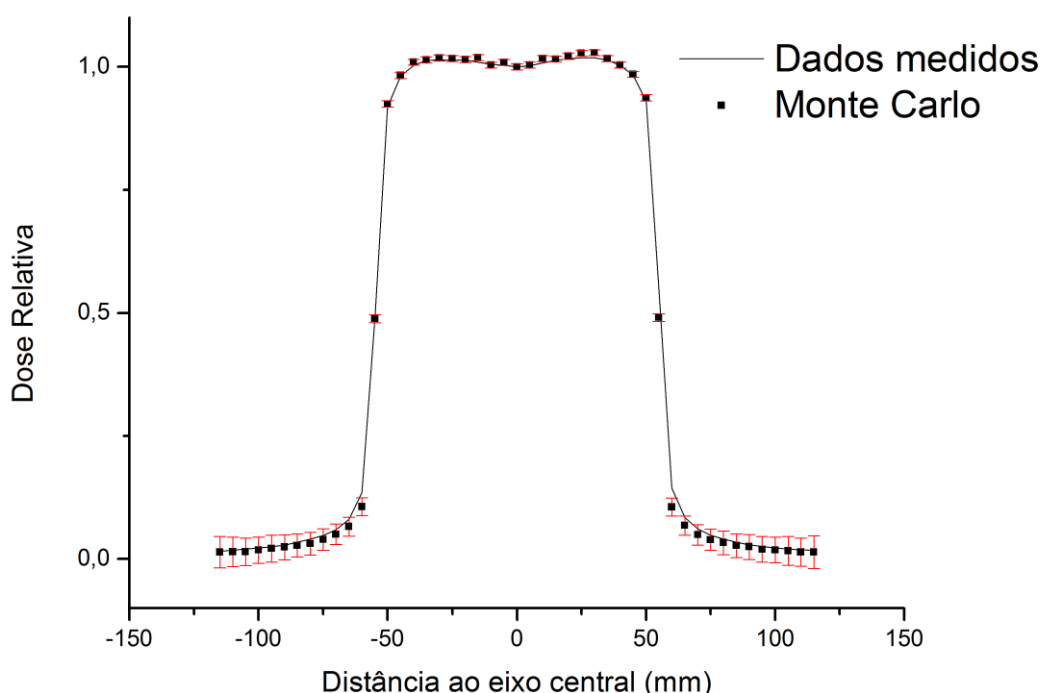
Assumiu-se que o feixe de elétrons inicial apresenta um espectro monoenergético e que a sua forma se aproxima a uma distribuição Gaussiana (154, 226-228). Para a determinação da energia inicial do feixe de elétrons, comparam-se as curvas de PDD das simulações de MC com as curvas experimentais. A dispersão radial dos elétrons, *full width at half maximum* (FWHM), foi validada com recurso à comparação de perfis de dose. Para tal, utilizaram-se campos de 10 x 10 cm<sup>2</sup> definidos pelas *jaws* X e Y e SSD de 100 cm. Os perfis foram medidos a uma profundidade de 10 cm em água. As curvas experimentais foram obtidas na Unidade de Radioterapia do Algarve, nestas condições, com uma câmara de ionização PTW, modelo 31010, de 0,125 cm<sup>3</sup> e um fantoma de água PTW, modelo 41006.

Nas simulações, a dose foi medida num cubo de água com dimensões de 50 x 50 x 50 cm<sup>3</sup> e densidade 0,998 gcm<sup>-3</sup>. A deposição de energia foi medida com recurso à *tally F6* em unidades de MeVg<sup>-1</sup>fotão<sup>-1</sup>, em cilindros de 0,635 cm de comprimento e 0,25 cm de raio dispostos ao longo do eixo dos yy para a obtenção dos PDDs e na região central dos perfis. Na zona de penumbra dos perfis utilizaram-se cilindros de 2 cm de comprimento e raio de 0,25 cm. Foram simuladas um total de 1x10<sup>9</sup> partículas, tendo-se obtido um erro estatístico inferior a 1% até aos 8,5 cm de profundidade e inferior a 1,8% nos 30 cm para os PDDs. Nos perfis, os mesmos erros foram inferiores a 1% na região central (definida entre ± 5 cm aos 10 cm de profundidade) e inferiores a 3,3% na zona de penumbra. As curvas de PDD foram normalizadas para os 10 cm de profundidade e, os perfis, para a dose no eixo central. A Figura 7.19 e a Figura 7.20 mostram os PDDs e os perfis medidos e calculados, respetivamente, para uma energia

inicial do feixe de elétrons de 14,7 MeV e uma FWHM de 0,17 cm de forma a simular a energia de fótons de 15 MV do LINAC em estudo.



**Figura 7.19** Comparação dos PDDs medidos e calculados para uma energia inicial do feixe de elétrons de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm. Utilizou-se uma dimensão de campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  definida à SSD de 100 cm. O erro estatístico é inferior a 1% até aos 8,5 cm de profundidade e inferior a 1,8% nos 30 cm.



**Figura 7.20** Comparação dos perfis de dose medidos e calculados para uma energia inicial do feixe de elétrons de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm. Utilizou-se uma dimensão de campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  definida à SSD de 100 cm e o perfil foi medido a 10 cm de profundidade. O erro estatístico é inferior a 1% na região central e inferior a 3,3% na zona de penumbra.

Os PDDs e os perfis de dose obtidos através das simulações de MC com uma energia inicial de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm foram comparados com as curvas experimentais para um campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  definido à superfície do fantoma de água a uma SSD de 100 cm. Nos perfis, o desvio entre pontos de igual distância ao eixo central entre as simulações e a curva experimental foram inferiores a 1%. Para os PDDs, à exceção da região de *buildup*, os desvios entre os pontos de igual profundidade foram também inferiores a 1%. Para o índice de qualidade do feixe definido como a razão entre a dose 20 cm de profundidade e a dose a 10 cm para um campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  e à SSD de 100 cm (36) obteve-se um desvio absoluto de 0,5% entre o experimental e as simulações.

### 7.3.1.3. Transmissão através do MLC

O MLC foi modelado a 51 cm do alvo segundo os esquemas de *half-leaf target* e *half-leaf isocenter* fornecidos pela Varian Medical Systems e representados na Figura 7.14. Para a sua composição considerou-se uma liga de tungsténio composta por 90%  $^{74}\text{W}$ , 6%  $^{28}\text{Ni}$ , 2,5%  $^{29}\text{Cu}$  e 1,5%  $^{26}\text{Fe}$  (229). O final arredondado das lâminas tem uma curvatura de 8 cm de raio e as mesmas apresentam uma espessura de 6,5 cm.

Experimentalmente, a transmissão entre lâminas adjacentes foi medida com uma câmara de ionização PTW, modelo 31010, de  $0,125\text{ cm}^3$  e um fantoma de água PTW, modelo 41006. Com a câmara a uma profundidade de 28 mm e as *jaws* a definirem um campo de  $10 \times 36\text{ cm}^2$  (X x Y) à superfície com uma SSD de 100 cm, procurou-se o ponto de maior transmissão com MLC fechado com um dos bancos a -20 cm para além do centro do campo. A câmara foi posicionada paralelamente ao eixo do movimento das lâminas. O fator de transmissão utilizado como referência foi o de maior transmissão, dado que é este o valor fornecido para o algoritmo de cálculo *pencil-beam* para fótons do TPS Eclipse (Varian Medical Systems). O fator de transmissão obtido experimentalmente para a energia de fótons de 15 MV, dado pela razão entre a dose medida pela câmara de ionização com campo fechado e aberto (sem MLC) no referido ponto de maior transmissão, foi de 2,11%.

De forma a coincidir a transmissão no MLC modelado em MC com o fator de transmissão do TPS, ajustou-se a densidade do MLC e o espaçamento entre lâminas adjacentes. Foram efetuadas medidas de deposição de energia (*tally F6* [ $\text{MeVg}^{-1}\text{fotão}^{-1}$ ]) em cilindros de 4 cm de comprimento e 0,25 cm de raio, posicionados num cubo de água com dimensões de  $50 \times 50 \times 50\text{ cm}^3$  a 100 cm da fonte de eletrões e densidade  $0,998\text{ gcm}^{-3}$  a 28 mm de profundidade. Os cilindros foram ainda posicionados paralelamente à direção do movimento das lâminas e centrados no centro do espaço inter-lâminas. Foram efetuadas um total de 17 medições com campo aberto e com campo fechado com o MLC, com as *jaws* a definir um campo de  $10 \times 18\text{ cm}^2$  (X x Y) à superfície do fantoma.

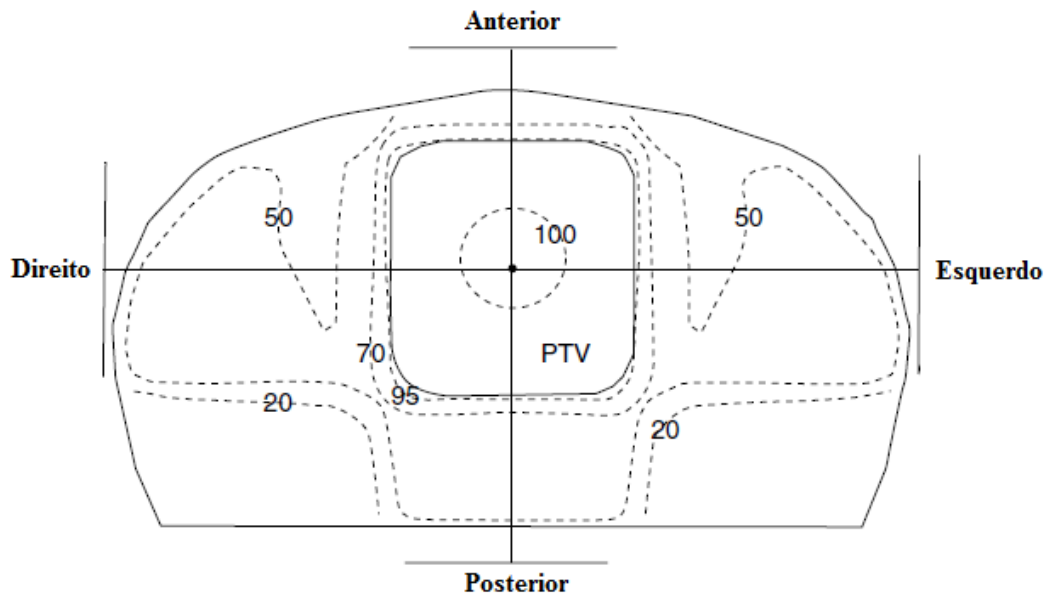
Na medição de dose com campo aberto (sem MLC) foram simuladas um total de  $1 \times 10^9$  partículas, tendo-se obtido erros estatísticos de 0,5% nas medições. Para medir a dose transmitida através do MLC, foi utilizada a técnica de redução de variância *Splitting* da Geometria, de forma a aumentar a eficiência das partículas na zona das *tallies*. Para tal, atribuíram-se importâncias crescentes desde a fonte até ao fantoma de água, tentando-se manter o número de partículas aproximadamente constante e não excedendo uma razão de 8 entre células adjacentes (ver secção 5.1.5.4). Foram simuladas um total de  $3 \times 10^8$  partículas para um erro estatístico de 0,7% nas medições. Obteve-se um fator de transmissão médio de 2,13% com desvio padrão de 0,19% nas 17 medições com uma distância entre lâminas adjacentes de 0,1 mm e uma densidade de  $16,2\text{ gcm}^{-3}$  para a liga de tungsténio, resultando num desvio em relação ao valor experimental inferior a 1%.

### 7.3.2. Simulação do tratamento

#### 7.3.2.1. Definição dos campos de tratamento

Para a simulação do tratamento de EBRT utilizaram-se, tal como na secção 7.2.2 para a LDRBT, os fantasmas de voxel da secção 7.1, com o centro das próstatas

centrados com a fonte. Consideraram-se quatro campos com diferentes direções do feixe de tratamento relativamente aos pacientes em estudo: Anterior, Posterior, Esquerdo e Direito, tal como representado na Figura 7.21.



**Figura 7.21** Exemplo de uma configuração de quatro campos de tratamento (também designado por *box technique*) na região pélvica.

A energia utilizada na simulação foi a validada na secção 7.3.1.2 para a simulação de fótons de 15 MV. Para a obtenção da dimensão e forma dos campos para conformação aos volumes das próstatas foram utilizadas as tomografias computadorizadas originais no TPS. À próstata visível na tomografia computadorizada (CTV) foi dada uma margem de 0,8 cm para a obtenção do PTV. Centraram-se os campos de tratamento Anterior e Esquerdo de forma a fazer corresponder ao centro da próstata nas três direções: Anterior-Posterior (AP), Superior-Inferior (SI) e Esquerdo-Direito (ED), ficando-se assim com o isocentro dos campos no centro da próstata e a uma distância de 100 cm da fonte de radiação. Para a conformação das *jaws* e MLC ao PTV, deu-se uma margem de 0,8 cm nas direções AP e SI e 1,0 cm na direção SI, tendo em conta as penumbras do feixe de radiação. Obtiveram-se as seguintes dimensões de campo, apresentadas na Tabela 7.10 definidas ao isocentro para as Próstatas A e B (ver secção 7.1). As posições de cada lâmina do MLC foram exportadas do TPS e utilizadas para a obtenção das mesmas posições na simulação.

**Tabela 7.10** Dimensões de campo definidas ao isocentro utilizadas nos campos de tratamento das Próstatas A e B.

Campo	Jaw	Dimensão (cm)	
		Próstata A	Próstata B
Anterior	X	10,2	8,8
	Y	11,0	8,4
Posterior	X	10,2	8,8
	Y	11,0	8,4
Esquerdo	X	8,8	6,6
	Y	11,0	8,4
Direito	X	8,8	6,6
	Y	11,0	8,4

### 7.3.2.2. Otimização do tempo de cálculo

Foram simulados, separadamente, cada campo de tratamento com as condições geométricas descritas na secção 7.3.2.1. Para a determinação da deposição de energia em unidades de  $\text{MeVg}^{-1}\text{fotão}^{-1}$  em cada voxel da próstata e do reto foi utilizada a *tally* F6. As simulações foram realizadas com o código de MC MCNP6 instalado na workstation HP-Z820 do CTN/IST.

De forma a otimizar o tempo de simulação começou-se por determinar as deposições médias de energia na próstata e no reto com recurso à *tally* F6 com  $1,4 \times 10^7$  partículas, utilizando-se primeiro um *cut-off* de 0,5 MeV para eletrões (ver secção 7.3.11) e depois de 1,0 MeV para as mesmas partículas. Verificou-se um desvio de 0,08% para a próstata e 0,32% para o reto com um erro estatístico de 0,5% no valor das *tallies* e uma redução do tempo de simulação de 15% na utilização do *cut-off* de 1,0 MeV em relação ao de 0,5 MeV. Optou-se assim pela utilização do *cut-off* de 1,0 MeV para os eletrões. Para os fotões foi permitido o *cut-off* de 0,001 MeV.

Dado o reduzido volume de cada voxel no fantoma e a dificuldade em obter-se um erro estatístico razoável em tempo útil, recorreu-se à utilização da técnica de redução de variância por WWG (ver secção 5.4.5.4). Esta técnica permite o ajuste dos pesos das partículas emitidas pela fonte à medida que a sua energia é modificada e estas se movem através das várias células da geometria do problema. Dado que no problema inicial a fonte é emissora de eletrões que colidem no alvo de tungsténio de forma produzir fotões optou-se por criar uma superfície emissora destes fotões que saem do alvo. Como superfície emissora utilizou-se a superfície inferior do cilindro do alvo de tungsténio de onde são emitidos os fotões. Os dados das partículas que saem desta superfície foram escritos num ficheiro de fonte superfície da função SSW do MCNPX após simulação de  $3 \times 10^7$  partículas. Este ficheiro foi depois utilizado como fonte emissora nas simulações subsequentes através da função SSR.

A geração das janelas de peso foi otimizada através de múltiplas simulações para um detetor pontual centrado com a fonte em X e Y e a distâncias crescentes da fonte. As



últimas simulações para a obtenção das janelas de peso foram realizadas para cada campo e fantoma com o detetor situado no limite inferior da próstata ou do reto, dependendo do volume que se encontrava mais distante da fonte após emissão de  $1 \times 10^8$  partículas.

### 7.3.2.3. Determinação da dose uniforme equivalente

Os resultados das janelas de peso foram utilizados como *input* nas simulações para a obtenção da energia depositada nos vóxeis constituintes de cada próstata e reto das Próstatas A e B e para cada orientação dos feixes de radiação: Anterior, Posterior, Esquerdo e Direito através da simulação de  $4,7 \times 10^7$  partículas, tendo-se obtido um erro estatístico e máximo de 4% para todas as simulações. O resultado da energia depositada das *tallies* F6 foi depois convertido para dose total absorvida (Gy),  $D_{Vi}$ , em cada voxel:

$$D_{Vi} [\text{Gy}] = \frac{\text{tally F6} [\text{MeVg}^{-1}\text{fotão}^{-1}]}{0,001 [\text{Kg}]} \times 1,6 \times 10^{-13} [\text{J}] \quad (7.12)$$

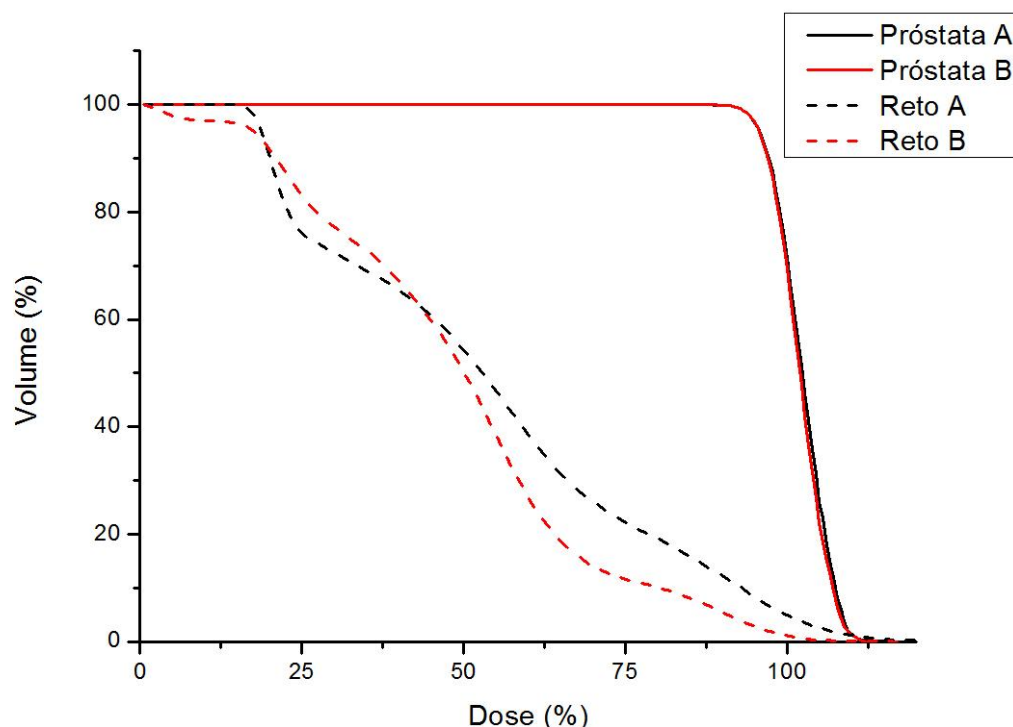
As  $D_{Vi}$  de cada voxel  $i$  resultantes da simulação de cada campo foram somadas com as  $D_{Vi}$  correspondentes de cada um dos quatro campos de tratamento para cada próstata e reto, de modo a obter-se a dose total,  $D_{Vi}(\text{TOTAL})$ , de um tratamento:

$$D_{Vi}(\text{TOTAL}) = D_{Vi}(\text{ANTERIOR}) + D_{Vi}(\text{POSTERIOR}) + D_{Vi}(\text{ESQUERDO}) + D_{Vi}(\text{DIREITO}) \quad (7.13)$$

A normalização foi feita para a média das doses do total dos  $n$  vóxeis  $i$  na soma resultante para as próstatas, para um fracionamento de 1,8 Gy/dia.

$$D_{Vi}(\text{TOTAL})_{\text{normalizado}} = D_{Vi}(\text{TOTAL}_{\text{próstata}}) \times \frac{1,8}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n D_{Vi}} \quad (7.14)$$

A informação da dose depositada em cada voxel  $i$  foi utilizada para a construção de DVHs dos tratamentos em simulação. Os cDVHs correspondentes aos volumes das próstatas (Próstata A e Próstata B), assim como dos respetivos retos (Reto A e Reto B) são apresentados na Figura 7.22.



**Figura 7.22 DVHs obtidos para as Próstatas A e B e retos correspondentes (Reto A e B) após a simulação de  $4,7 \times 10^7$  partículas na soma dos quatro campos de tratamento.**

Os dDVH dos tratamentos simulados foram utilizados para o cálculo das EUD para doses totais (TD) de 75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy para pacientes de baixo risco e de 81,0 Gy para pacientes de risco intermédio e alto risco em fracionamentos de 1,8 Gy (33). No caso da próstata, recorreu-se à equações (4.18), (4.19) e (4.22) para a determinação da EUD e à equação (4.24) para a TCP. Para o reto, foi utilizada a equação (4.17) para o cálculo da gEUD e as equações (4.26) e (4.27) para a NTCP. Os valores dos parâmetros utilizados são os apresentados na Tabela 4.1. Estes resultados encontram-se resumidos na Tabela 7.11 para as próstatas e na Tabela 7.12 para o reto.

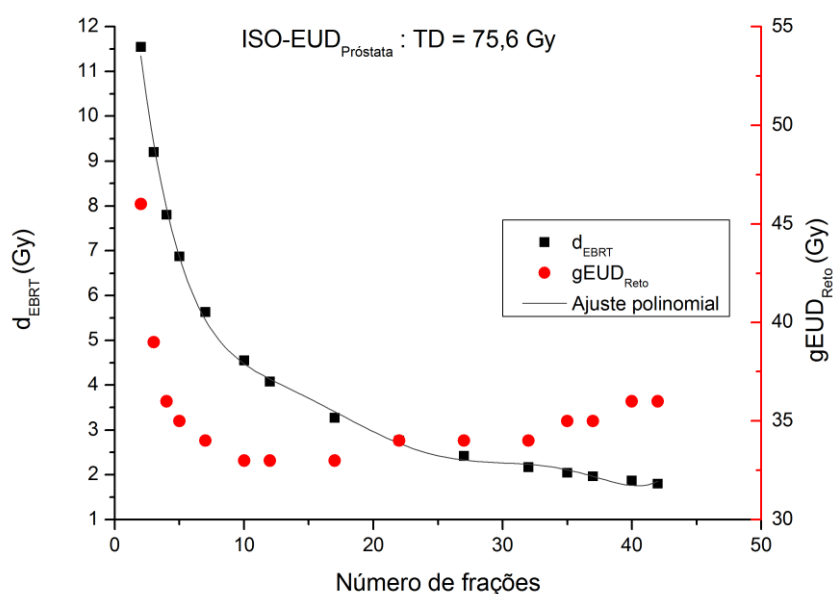
**Tabela 7.11 EUD e TCP para os três grupos de risco ( $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$ ) em função da TD prescrita para as Próstatas A e B obtidas com as simulações de EBRT.**

TD (Gy)	Próstata A				Próstata B			
	EUD (Gy)	TCP <sub>k1</sub> (%)	TCP <sub>k2</sub> (%)	TCP <sub>k3</sub> (%)	EUD (Gy)	TCP <sub>k1</sub> (%)	TCP <sub>k2</sub> (%)	TCP <sub>k3</sub> (%)
75,6	72	97	95	84	72	97	95	83
77,4	74	98	97	89	73	98	97	88
79,2	75	99	98	93	75	99	98	92
81,0	77	99	99	95	77	99	99	95

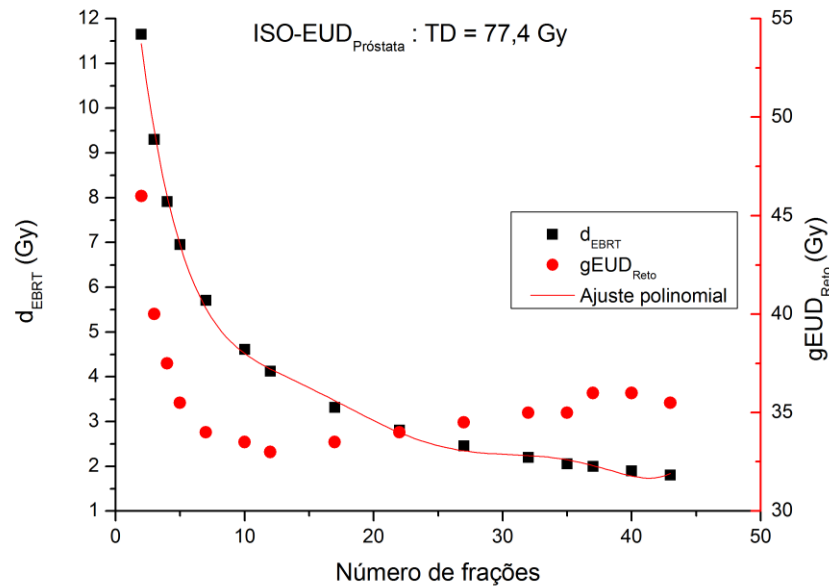
**Tabela 7.12 EUD e NTCP em função da TD prescrita para os Retos A e B obtidas com as simulações de EBRT.**

TD (Gy)	Reto A		Reto B	
	EUD (Gy)	NTCP (%)	EUD (Gy)	NTCP(%)
75,6	35	0,2	36	0,2
77,4	36	0,2	37	0,3
79,2	37	0,3	37	0,3
81,0	37	0,3	38	0,4

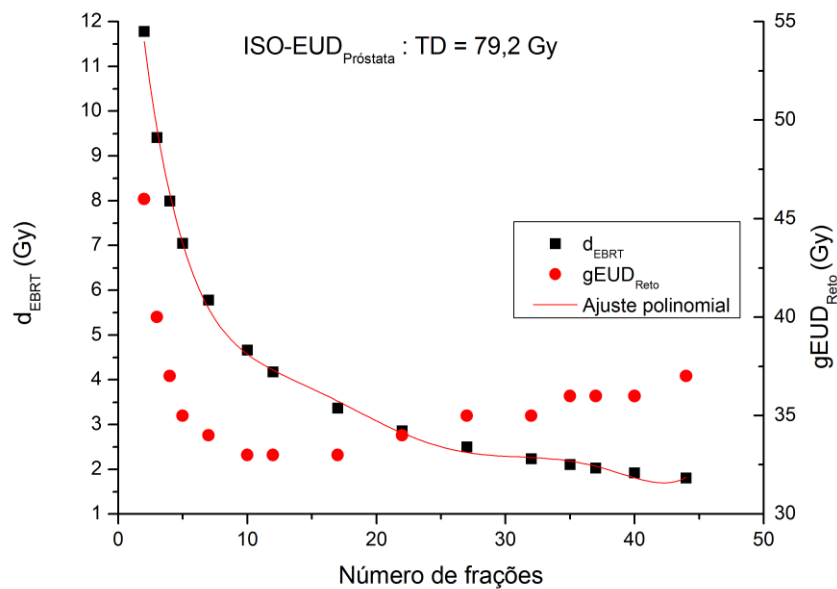
Para cada fantoma em estudo, fazendo variar o número de frações, determinou-se a dose por fração necessária para manter a mesma EUD das distribuições de dose para as Próstatas A e B correspondentes às TD: 75,6 Gy, 77,4 Gy, 79,2 Gy e 81 Gy administradas em fracionamentos de 1,8 Gy por dia. Obtiveram-se, assim, curvas de  $iso-EUD_{Próstata}$  em função do número de frações administradas. Para cada novo esquema de fracionamento, determinou-se a  $gEUD$  correspondente para o reto. Estes resultados encontram-se resumidos nas Figuras 7.23 a 7.26 para as  $iso-EUD_{Próstata}$  correspondentes às TD de 75,6 Gy, 77,4 Gy, 79,2 Gy e 81 Gy, respectivamente. As diferenças entre os resultados dos dois fantasmas foram de  $\pm 1$  cGy na dose por fração,  $d_{EBRT}$ , e de  $\pm 1$  Gy na  $gEUD-Reto$ , pelo que se apresentam os resultados médios na Figura 7.23 à Figura 7.26. Nota-se um decréscimo na  $gEUD$  do reto com o aumento do hipofracionamento que atinge um mínimo nas 10 - 20 frações. Com menos de 10 frações, a  $gEUD$  no reto volta a aumentar à medida que o número de frações é reduzido.



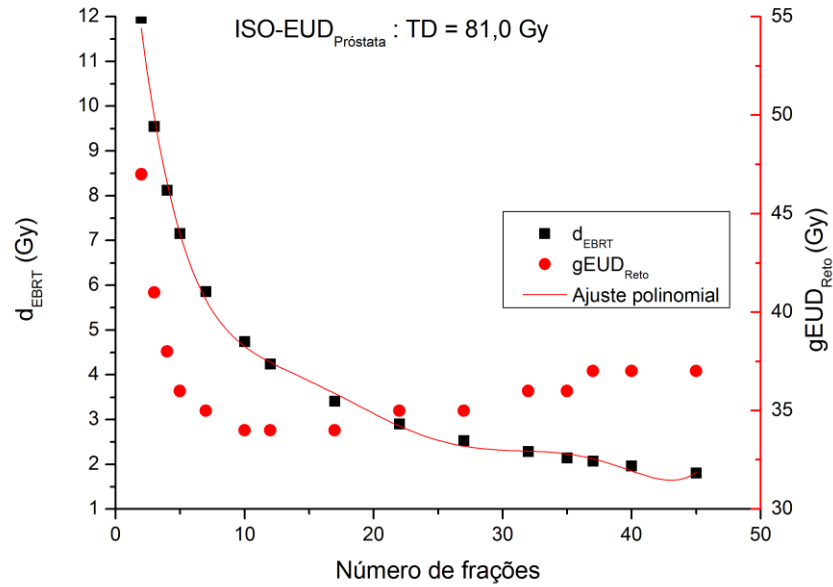
**Figura 7.23** Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 75,6 Gy representada pela dose por fração,  $d_{EBRT}$ , em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de  $gEUD$  para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUD<sub>próstata</sub> calculada para TD = 75,6 Gy: ordenada direita.



**Figura 7.24** Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 77,4 Gy representada pela dose por fração,  $d_{EBRT}$ , em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de  $gEUD$  para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUD<sub>próstata</sub> calculada para TD = 77,4 Gy: ordenada direita.



**Figura 7.25** Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 79,2 Gy representada pela dose por fração,  $d_{EBRT}$ , em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de  $gEUD$  para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUD<sub>próstata</sub> calculada para TD = 79,2 Gy: ordenada direita.



**Figura 7.26** Curvas de iso-EUD para a próstata considerando uma TD = 81,0 Gy representada pela dose por fração,  $d_{EBRT}$ , em função do número de frações: ordenada esquerda. Curvas de  $gEUD$  para o reto em função do número de frações dos esquemas hipofracionados da iso-EUD<sub>próstata</sub> calculada para TD = 81,0 Gy: ordenada direita.

À média obtida das *iso-EUD* das próstatas A e B, foi aplicado um ajuste polinomial de ordem 6 que relaciona a dose por fração,  $d_{EBRT}$ , com o número de frações, para cada TD em estudo, resultando na seguinte equação cujos parâmetros do ajuste se encontram resumidos na Tabela 7.13:

$$d_{ISO-EUD} = I + A1 \cdot n + A2 \cdot n^2 + A3 \cdot n^3 + A4 \cdot n^4 + A5 \cdot n^5 + A6 \cdot n^6 \quad (7.15)$$

**Tabela 7.13** Parâmetros da equação (7.15) para determinação da EUD correspondente às TD de 75,6 Gy, 77,4 Gy, 79,2 Gy e 81 Gy de EBRT para esquemas hipofracionados equivalentes ao fracionamento de 1,8 Gy/dia.

TD = 75,6 Gy, EUD = 72 Gy							
I	A1	A2	A3	A4	A5	A6	R <sup>2</sup>
17,133 ± 0,500	-3,665 ± 0,283	0,440 ± 0,053	-0,028 ± 0,004	9,460E-4 ± 1,805E-4	-1,616E- 5 ± 3,580E-6	1,093E-7 ± 2,732E-8	0,997
TD = 77,4 Gy, EUD = 74 Gy							
I	A1	A2	A3	A4	A5	A6	R <sup>2</sup>
17,128 ± 0,502	-3,586 ± 0,280	0,421 ± 0,051	-0,026 ± 0,004	8,675E-4 ±1,672E-4	-1,450E- 5 ± 3,240E-6	9,588E-8 ± 2,412E-8	0,997
TD = 79,2 Gy, EUD = 76 Gy							
I	A1	A2	A3	A4	A5	A6	R <sup>2</sup>
17,239 ± 0,507	-3,573 ± 0,280	0,414 ± 0,050	-0,025 ± 0,004	8,308E-4 ± 1,593E-4	-1,367E- 5 ± 3,029E-6	8,902E-8 ± 2,212E-8	0,997
TD = 81 Gy, EUD = 78 Gy							
I	A1	A2	A3	A4	A5	A6	R <sup>2</sup>
17,490 ± 0,524	-3,611 ± 0,287	0,416 ± 0,051	-0,025 ± 0,004	8,187E-4 ± 1,572E-4	-1,332E- 5 ± 2,943E-6	8,564E-8 ± 2,116E-8	0,997

#### 7.4. Esquemas equivalentes de EBRT e LDRBT

Nas secções que se seguem apresentam-se esquemas de tratamento com EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 45 Gy de EBRT em frações de 1,8 Gy (secção 7.4.1), assim como esquemas equivalentes a EUDs totais na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy (secção 7.4.2). Para cada esquema foi determinada a gEUD respetiva para o reto.

##### 7.4.1. Esquemas equivalentes a tratamentos com 110 Gy de LDRBT com sementes de Iodo-125 seguidos de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT

Na avaliação de esquemas de tratamento equivalentes de EBRT e LDRBT começou-se por determinar a EUD equivalente a um tratamento com 110 Gy de LDRBT, seguidos de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o reto e para a próstata. A atividade inicial para as sementes de Iodo-125,  $A_i$ , foi de 0,5 mCi (ver Tabela 7.6 e Tabela 7.7). Considerou-se um intervalo de tempo de 4 semanas entre os dois tratamentos.

Para a determinação da fração de sobrevivência total esperada,  $S_T$ , resultante dos dois tratamentos, recorreu-se à equação (4.23). Obtiveram-se EUDs de 104 Gy e 101 Gy para as Próstatas A e B, respetivamente, através da equação (4.18). As TCPs para os 3 grupos de risco obtida foi de 100% (ver Tabela A e Figura A do Apêndice A).

Para o reto, determinou-se a EUD generalizada (gEUD) segundo a equação (4.17). A dose obtida em cada voxel a partir das simulações de LDRBT, incluindo o

fator de protração  $G_{BT}$  (equação (4.20)) foi somada à dose obtida com as simulações de EBRT normalizada para a dose por fração em cada voxel correspondente. A dose física resultante em cada voxel,  $D'_i$ , foi então convertida no equivalente de dose em frações de 2 Gy,  $D_i$ , utilizando o formalismo derivado do modelo LQ:

$$D_i = D'_i \cdot \frac{\alpha/\beta + GD'_i}{\alpha/\beta + 2} \quad (7.16)$$

onde  $G$  é o fator de protração descrito na equação (4.20) para LDRBT. Para EBRT,  $G=1/n$ , onde  $n$  é o número de frações.

Obteve-se uma gEUD de 41 Gy no Reto A (NTCP = 0,6%) e de 42 Gy no Reto B (NTCP = 0,7%) para o esquema de tratamento correspondendo a 25 frações de 1,8 Gy de EBRT e 110 Gy de LDRBT .

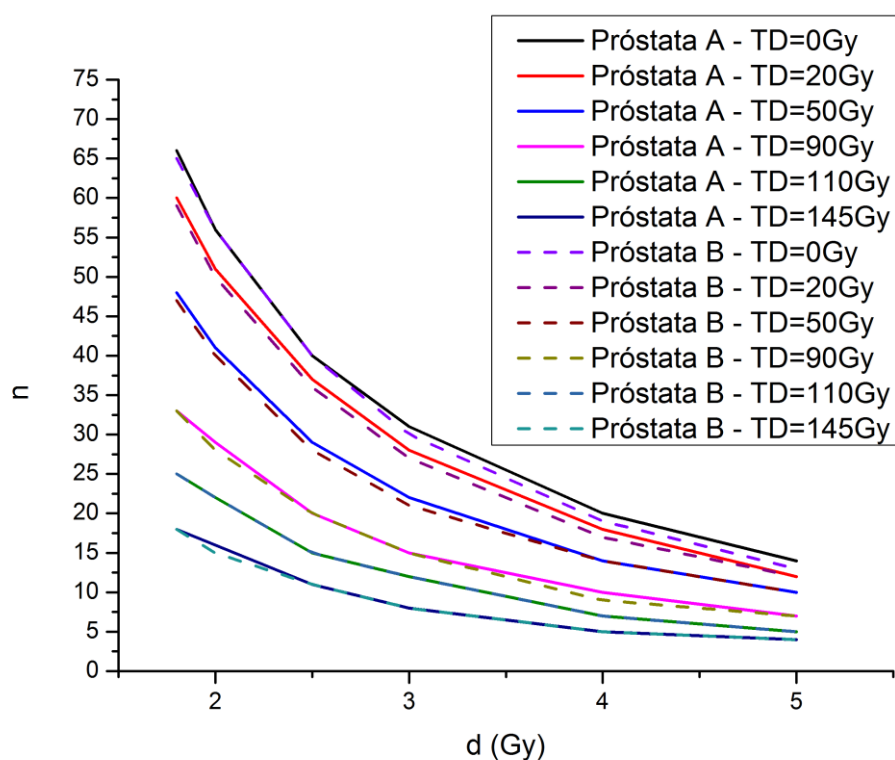
Determinaram-se então o número de frações de EBRT,  $n_{EBRT}$ , necessárias para obter uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT, fazendo-se variar a dose por fração de EBRT entre 1,8 e 5 Gy para TD de LDRBT entre 0 e 145 Gy. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 7.14 e Tabela 7.15 para as Próstatas A e B, respetivamente, assim como na Figura 7.27.

**Tabela 7.14 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT para a Próstata A.**

TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy	
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>
1,8	66	1,8	60	1,8	48	1,8	33	1,8	25	1,8	18
2,0	56	2,0	51	2,0	41	2,0	29	2,0	22	2,0	16
2,5	40	2,5	37	2,5	29	2,5	20	2,5	15	2,5	11
3,0	31	3,0	28	3,0	22	3,0	15	3,0	12	3,0	8
4,0	20	4,0	18	4,0	14	4,0	10	4,0	7	4,0	5
4,9	14	5,0	12	5,0	10	5,0	7	5,0	5	4,9	4

**Tabela 7.15** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT para a Próstata B.

TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy	
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>
1,8	65	1,8	59	1,8	47	1,8	33	1,8	25	1,8	18
2,0	56	2,0	50	2,0	40	2,0	28	2,0	22	2,0	15
2,5	40	2,5	36	2,5	28	2,5	20	2,5	15	2,5	11
3,0	30	3,0	27	3,0	21	3,0	15	3,0	12	3,0	8
4,0	19	4,0	17	4,0	14	4,1	9	4,0	7	4,0	5
5,0	13	5,0	12	4,9	10	4,9	7	4,9	5	4,9	4



**Figura 7.27** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

Para os esquemas equivalentes da Tabela 7.14 e Tabela 7.15, determinou-se então a gEUD resultante para os Retos A e B, resumida na Tabela 7.16 e Tabela 7.17 para os Retos A e B, respectivamente e, graficamente, na Figura 7.28. As NTCs respectivas podem encontrar-se na Tabela A do Apêndice A.

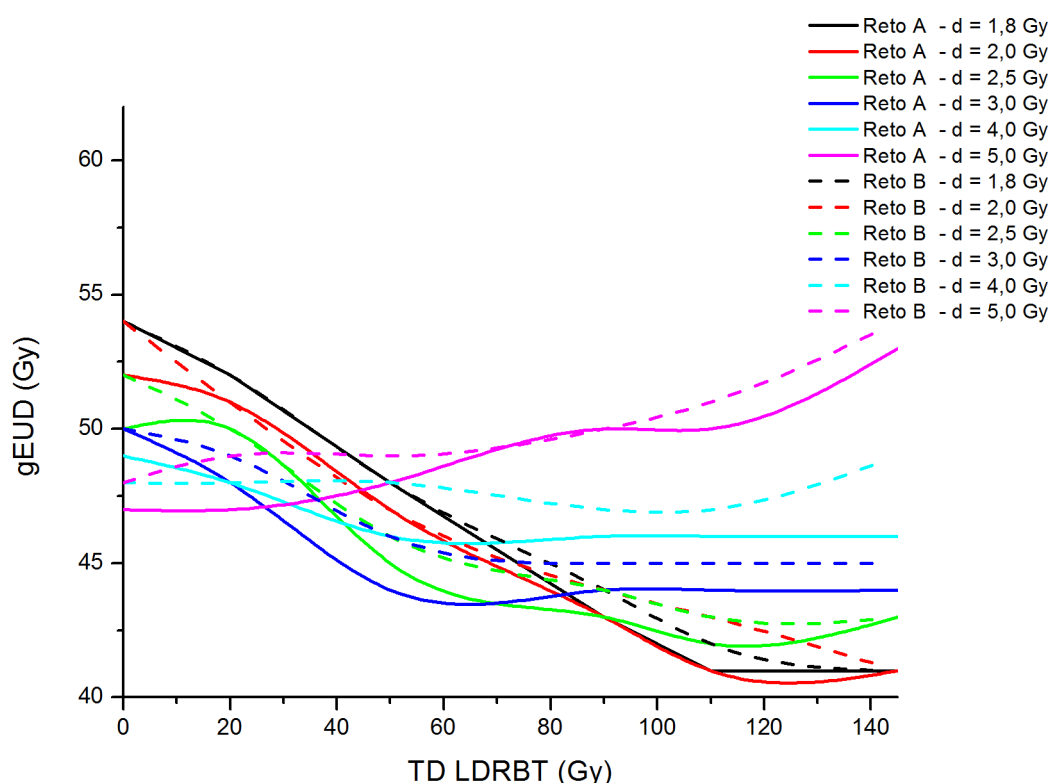


**Tabela 7.16 gEUD no Reto A obtida para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata em função do fracionamento de EBRT e da TD de LDRBT.**

TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy	
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)
1,8	54	1,8	52	1,8	48	1,8	43	1,8	41	1,8	41
2,0	52	2,0	51	2,0	47	2,0	43	2,0	41	2,0	41
2,5	50	2,5	50	2,5	45	2,5	43	2,5	42	2,5	43
3,0	50	3,0	48	3,0	44	3,0	44	3,0	44	3,0	44
4,0	49	4,0	48	4,0	46	4,0	46	4,0	46	4,0	46
4,9	47	5,0	47	5,0	48	5,0	50	5,0	50	4,9	53

**Tabela 7.17 gEUD no Reto B obtida para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata em função do fracionamento de EBRT e da TD de LDRBT.**

TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy		TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy	
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	gEUD (Gy)
1,8	54	1,8	52	1,8	48	1,8	44	1,8	42	1,8	41
2,0	54	2,0	51	2,0	47	2,0	44	2,0	43	2,0	41
2,5	52	2,5	50	2,5	46	2,5	44	2,5	43	2,5	43
3,0	50	3,0	49	3,0	46	3,0	45	3,0	45	3,0	45
4,0	48	4,0	48	4,0	48	4,1	47	4,0	47	4,0	49
5,0	48	5,0	49	4,9	49	4,9	50	4,9	51	4,9	54



**Figura 7.28 gEUD nos Retos A e B em função da TD de LDRBT para doses por fração de EBRT entre 1,8 e 5 Gy para uma EUD equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT para o carcinoma da próstata**

#### 7.4.2. Esquemas equivalentes a EUDs na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy

Numa segunda abordagem, fez-se variar o fracionamento de EBRT entre 1,8 e 5 Gy por fração, para EBRT como monoterapia ( $TB_{LDRBT} = 0$  Gy) e valores crescentes de TD de LDRBT ( $TD_{LDRBT} = 20$  Gy, 50 Gy, 90 Gy, 110 Gy e 145 Gy), de forma a garantir EUDs na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy, dentro de  $\pm 2$  Gy. Considerou-se um intervalo de tempo entre os dois tratamentos de 4 semanas. As TCPs para o carcinoma da próstata por grupo de risco e NTCPs para o reto correspondentes encontram-se na Tabela A do Apêndice A.

Os resultado encontram-se resumidos na Tabela 7.18 à Tabela 7.23 para a Próstata A e Reto A e na Tabela 7.24 à Tabela 7.29 para a Próstata B e Reto B.



Tabela 7.20 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $80 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata A: EUD = 80 ± 2 Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	49	41	1,8	43	38	1,8	31	34	1,8	17	31	1,8	9	30	1,8	2	30
2,0	42	40	2,0	37	38	2,0	27	34	2,0	14	31	2,0	8	31	2,0	1	31
2,5	30	38	2,5	26	36	2,5	19	34	2,5	10	32	2,5	5	32			
3,0	23	38	3,0	20	36	3,0	14	33	3,0	8	34	3,0	4	34			
4,0	14	36	4,0	13	37	4,0	9	35	4,0	5	37	3,9	3	38			
5,0	10	37	5,0	9	37	4,8	7	37	5,0	3	39	5,0	2	42			

Tabela 7.21 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $90 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respetiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata A: EUD = 90 ± 2 Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	56	46	1,8	50	44	1,8	38	40	1,8	23	35	1,8	15	34	1,8	8	34
2,0	47	44	2,0	42	42	2,0	32	39	2,0	19	35	2,0	13	34	2,0	7	34
2,5	34	43	2,5	30	41	2,5	23	38	2,5	14	36	2,5	9	36	2,5	5	37
3,0	26	42	3,0	23	41	3,0	17	38	2,9	10	37	3,0	7	38	3,0	4	39
4,0	16	40	4,0	14	39	4,0	11	39	3,9	7	40	4,0	4	40	4,0	2	43
5,0	11	40	4,7	10	37	4,9	8	41	4,9	5	43	5,0	3	45			

Tabela 7.22 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $100 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respectiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata A: EUD = $100 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	62	51	1,8	56	49	1,8	44	44	1,8	29	40	1,8	21	38	1,8	14	38
2,0	53	50	2,0	48	48	2,0	38	44	2,0	25	40	2,0	18	38	2,0	12	38
2,5	38	48	2,5	34	46	2,5	27	43	2,5	18	41	2,5	13	40	2,5	8	40
3,0	29	47	3,0	26	45	3,0	20	42	3,0	13	41	3,0	10	42	2,9	6	42
4,0	18	45	4,0	16	44	4,0	13	44	3,9	8	42	4,0	6	44	4,0	4	46
4,9	13	44	4,9	12	45	5,0	9	45	4,7	6	44	5,0	4	48	5,0	3	51

Tabela 7.23 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $110 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata A e respectiva gEUD no Reto A em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata A: EUD = $110 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	68	56	1,8	63	54	1,8	50	49	1,8	35	44	1,8	27	43	1,8	20	42
2,0	58	54	2,0	53	52	2,0	43	48	2,0	30	44	2,0	23	43	2,0	17	43
2,5	42	53	2,5	38	51	2,5	31	48	2,5	21	44	2,5	16	43	2,5	12	44
3,0	32	51	3,0	29	50	3,0	23	47	3,0	16	45	3,0	12	44	2,9	9	46
4,0	20	49	4,0	18	48	4,0	15	48	4,0	10	47	4,0	8	48	4,0	6	50
5,0	14	49	4,9	13	48	5,0	10	48	5,0	7	50	4,8	6	51	5,0	4	54

Tabela 7.24 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $67 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = 67 ± 2 Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	41	35	1,8	35	33	1,8	24	30	1,8	10	26	1,8	4	27			
2,0	35	34	2,0	30	33	2,0	20	29	2,0	8	27	2,0	2	26			
2,5	25	33	2,5	21	33	2,5	14	29	2,5	6	28						
3,0	19	33	3,0	16	31	3,0	11	30	3,0	4	29						
4,0	12	32	4,0	10	32	4,0	7	32	4,0	3	33						
4,8	9	33	5,0	7	33	5,0	5	34	5,0	2	37						

Tabela 7.25 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $72 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = 72 ± 2 Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	44	37	1,8	38	35	1,8	27	32	1,8	13	29	1,8	6	28			
2,0	38	37	2,0	32	34	2,0	22	31	2,0	11	29	2,0	5	29			
2,5	27	36	2,5	23	34	2,5	16	31	2,5	8	30	2,5	3	30			
3,0	20	34	3,0	18	35	3,0	12	32	3,0	6	32	3,0	2	31			
4,0	13	35	4,0	11	34	4,0	8	34	4,0	4	35						
5,0	9	35	5,0	8	36	4,8	6	36	4,8	3	38						

Tabela 7.26 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $80 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = $80 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	49	41	1,8	43	39	1,8	32	36	1,8	18	32	1,8	10	31	1,8	4	31
2,0	42	41	2,0	37	39	2,0	27	35	2,0	15	32	2,0	9	32	2,0	3	32
2,5	30	39	2,5	26	38	2,5	19	35	2,5	11	34	2,5	6	33	2,5	2	34
3,0	23	39	3,0	20	38	3,0	14	35	3,0	8	35	3,0	5	35	3,0	1	35
4,0	14	37	4,0	13	38	4,0	9	36	4,0	5	37	4,0	3	39			
5,0	10	38	5,0	9	39	4,8	7	39	4,9	4	42	5,0	2	42			

Tabela 7.27 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $90 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = $90 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	56	47	1,8	50	45	1,8	38	41	1,8	24	37	1,8	17	36	1,8	10	35
2,0	47	45	2,0	43	45	2,0	33	41	2,0	20	37	2,0	14	36	2,0	8	36
2,5	34	44	2,5	30	42	2,5	23	40	2,5	15	38	2,5	10	37	2,5	6	38
3,0	26	44	3,0	23	42	3,0	17	39	3,0	11	39	3,0	8	40	3,0	4	39
4,0	16	42	3,9	15	41	4,0	11	41	3,9	7	41	4,0	5	43	4,0	3	45
5,0	11	41	5,0	10	42	4,9	8	42	5,0	5	48	4,7	4	46	5,0	2	49

Tabela 7.28 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $100 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = $100 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	62	52	1,8	56	50	1,8	44	46	1,8	30	42	1,8	23	41	1,8	16	40
2,0	53	51	2,0	48	49	2,0	38	45	2,0	25	41	2,0	20	41	2,0	13	40
2,5	38	49	2,5	34	47	2,5	27	45	2,5	18	42	2,5	14	42	2,5	9	41
3,0	29	48	3,0	26	47	3,0	20	44	3,0	14	43	3,0	10	43	3,0	7	43
4,0	18	46	4,0	16	45	4,0	13	45	4,0	9	46	4,0	7	47	3,9	5	48
4,9	13	46	4,9	12	47	5,0	9	47	5,0	6	48	4,9	5	51	5,0	3	52

Tabela 7.29 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD  $110 \pm 2$  Gy no carcinoma da próstata para a Próstata B e respetiva gEUD no Reto B em função da dose por fração de EBRT e da TD de LDRBT.

Próstata B: EUD = $110 \pm 2$ Gy																	
TD <sub>LDRBT</sub> = 0 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 20 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 50 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 90 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 110 Gy			TD <sub>LDRBT</sub> = 145 Gy		
d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)	d <sub>EBRT</sub> (Gy)	n <sub>EBRT</sub>	gEUD <sub>Reto</sub> (Gy)
1,8	68	57	1,8	63	56	1,8	50	50	1,8	36	46	1,8	28	44	1,8	22	44
2,0	58	56	2,0	53	54	2,0	43	50	2,0	31	47	2,0	25	46	2,0	18	44
2,5	42	54	2,5	38	52	2,5	31	50	2,5	22	47	2,5	18	47	2,5	13	46
3,0	32	53	3,0	29	52	3,0	23	49	3,0	17	48	3,0	13	47	2,9	10	48
4,0	20	51	4,0	18	50	4,0	15	50	4,0	11	51	4,0	8	47	4,0	6	51
5,0	14	51	5,0	13	52	5,0	10	50	4,8	8	52	5,0	6	55	4,7	5	55



Na sequência, apresentam-se graficamente os resultados expostos na Tabela 7.18 à Tabela 7.29. As figuras encontram-se organizadas por quantidade de EUD no carcinoma da próstata 67Gy, 72Gy, 80Gy, 90Gy, 100Gy e 110Gy e apresentam, em simultâneo para as Próstatas A e B, os resultados do número,  $n_{EBRT}$ , de frações de EBRT em função da respetiva dose por fração,  $d_{EBRT}$ , de forma a obter-se a EUD pretendida considerando  $TB_{LDRBT}$  de 0 Gy, 20Gy, 50 Gy, 90Gy, 110 Gy e 145 Gy (Figuras 7.29, 7.31, 7.33, 7.35, 7.37 e 7.39).

Em paralelo, são apresentados para as mesmas EUD no carcinoma da próstata e  $TB_{LDRBT}$ , a gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT,  $d_{EBRT}$  (Figuras 7.30, 7.32, 7.34, 7.36, 7.38 e 7.40) .

• EUD = 67 Gy

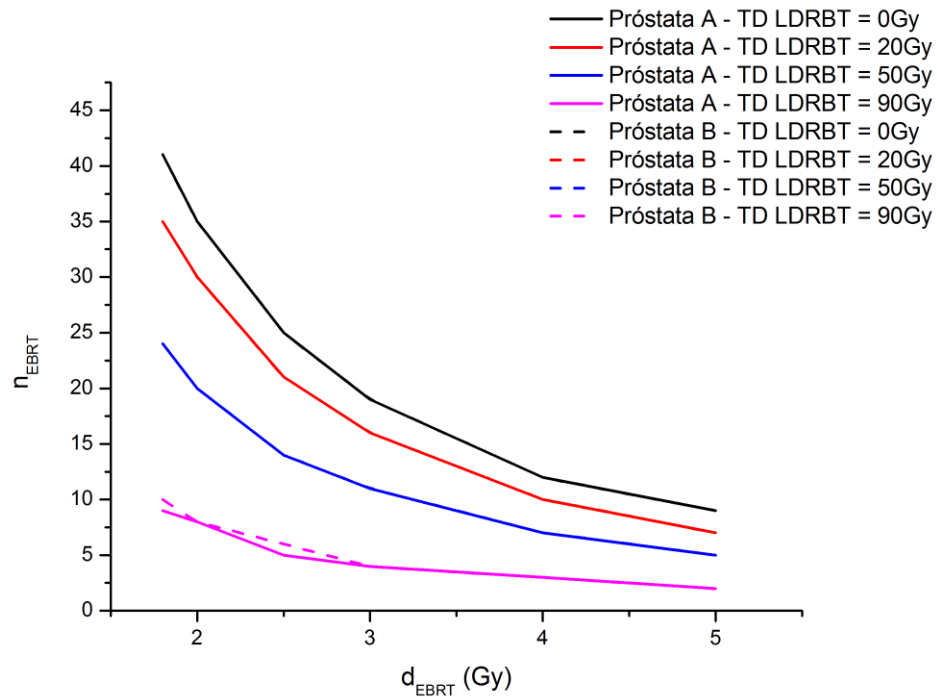


Figura 7.29 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 67 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

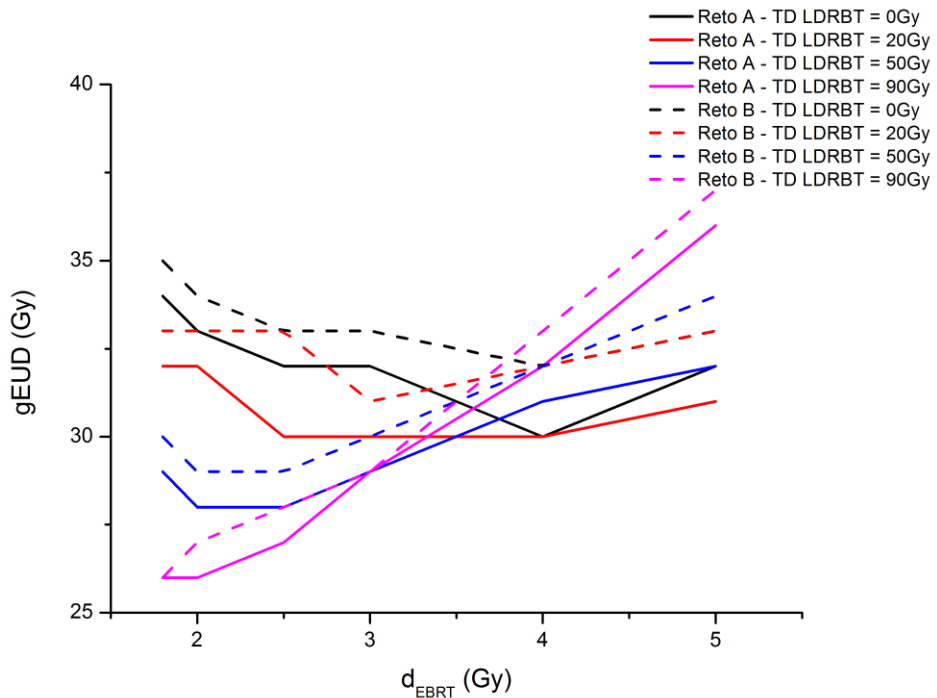
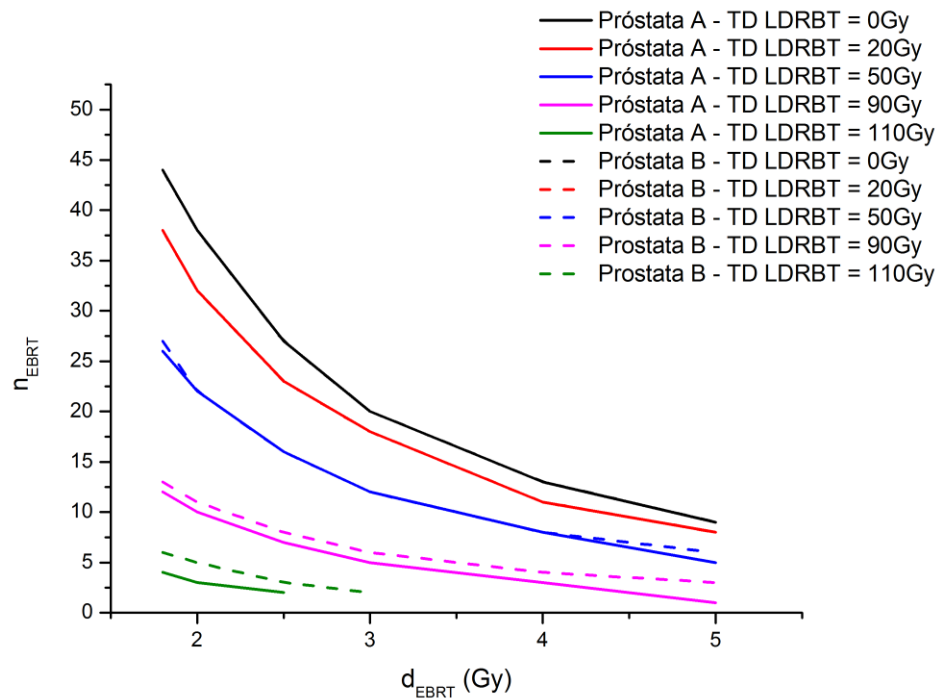
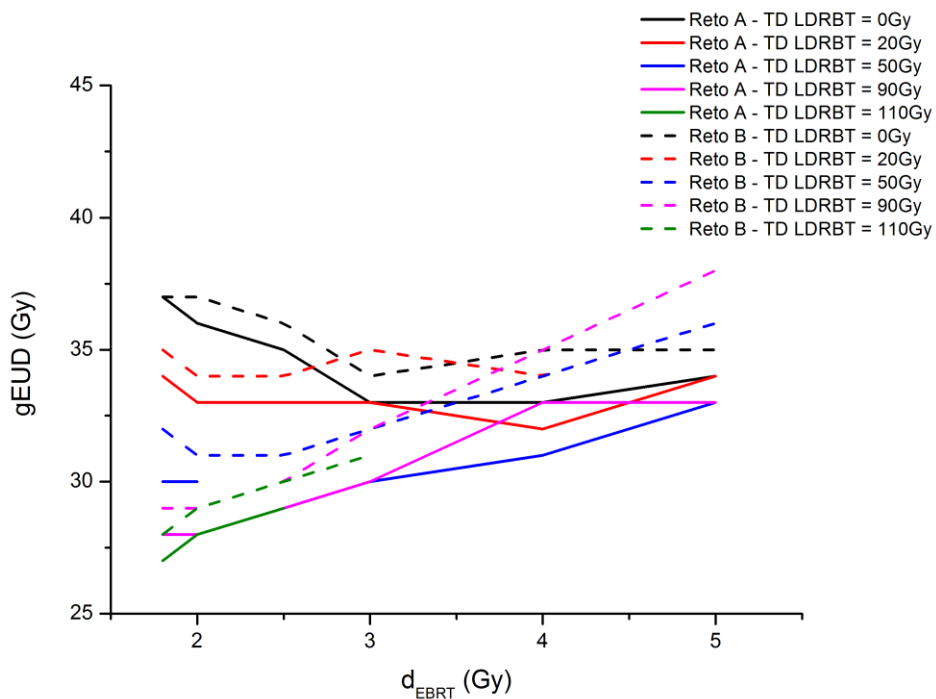


Figura 7.30 gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.29 para uma EUD de 67 Gy no carcinoma da próstata.

- **EUD = 72 Gy**

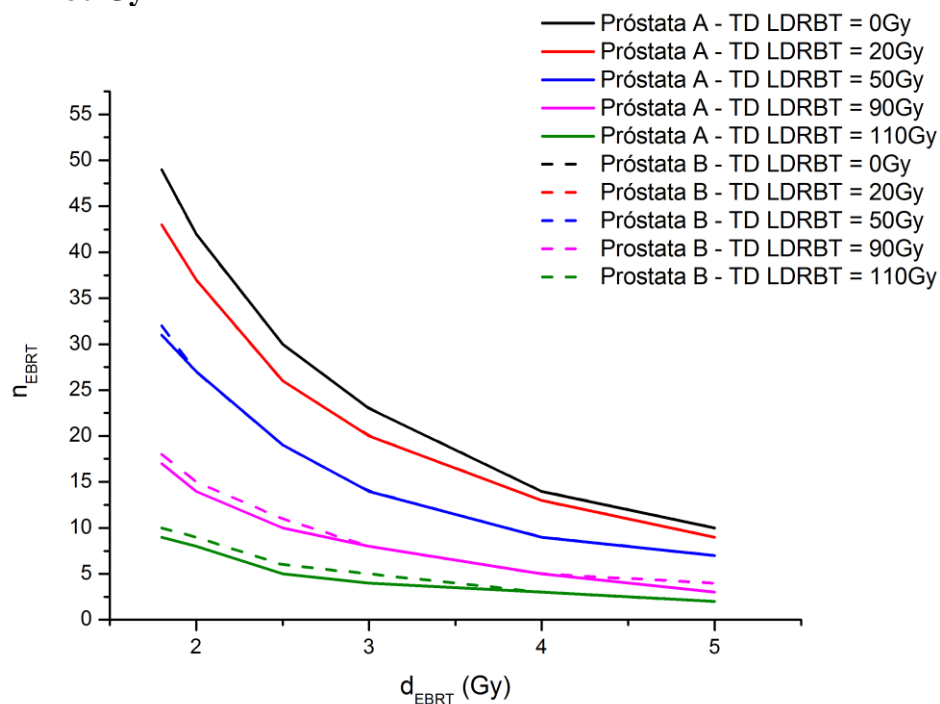


**Figura 7.31** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 72 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

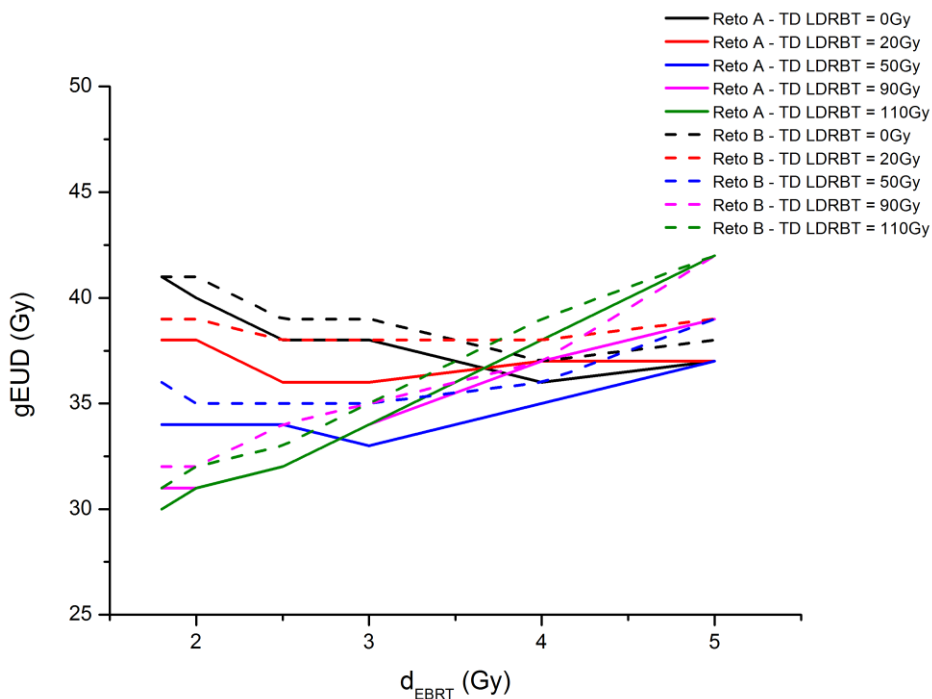


**Figura 7.32** gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.31 para uma EUD de 72 Gy no carcinoma da próstata.

• **EUD = 80 Gy**

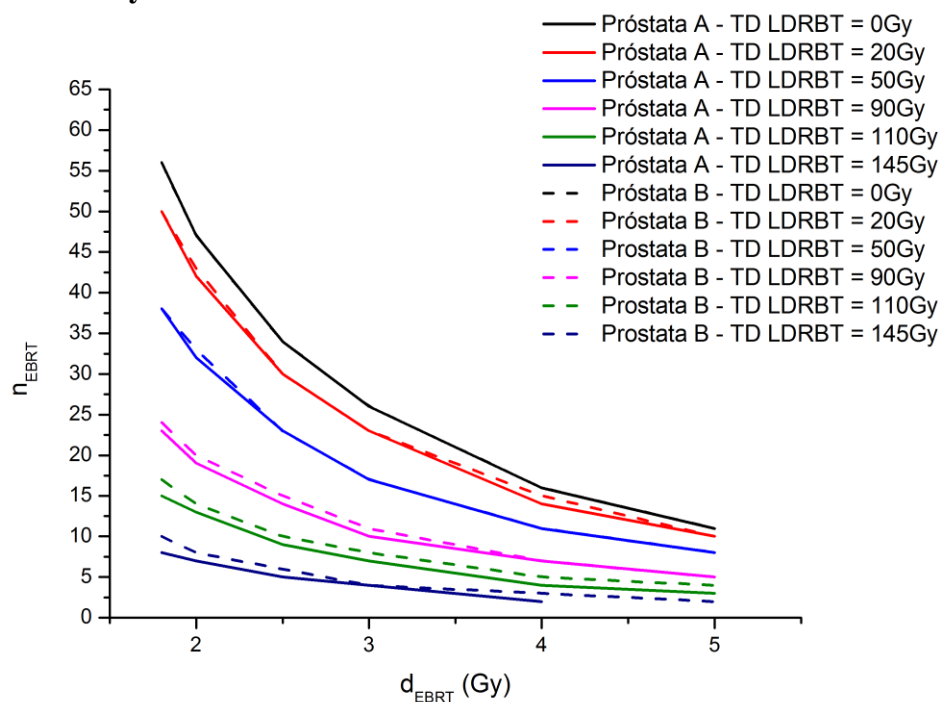


**Figura 7.33** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 80 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

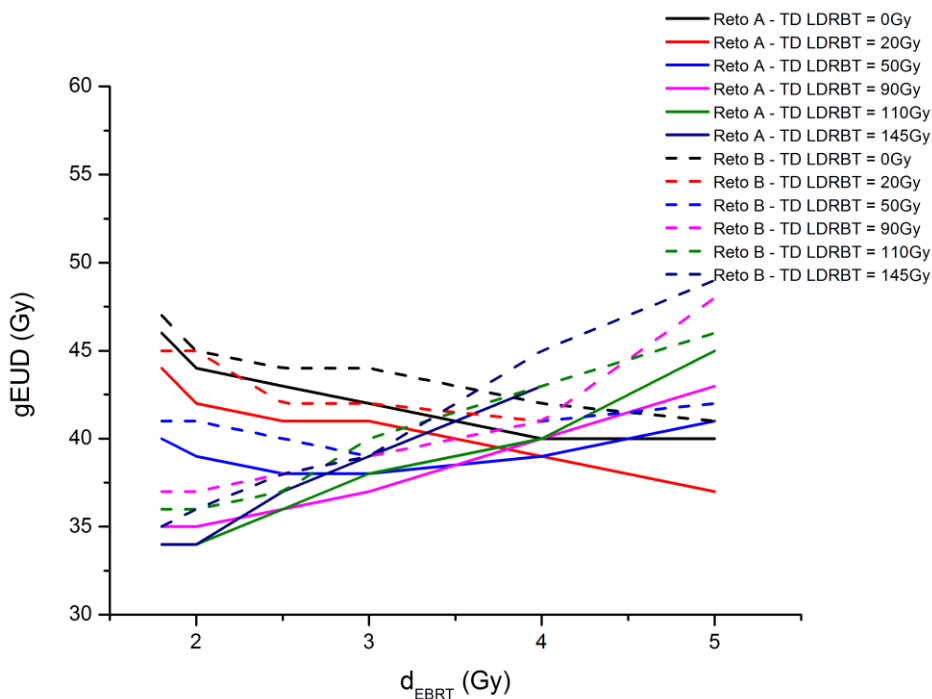


**Figura 7.34** gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.33 para uma EUD de 80 Gy no carcinoma da próstata.

- EUD = 90 Gy

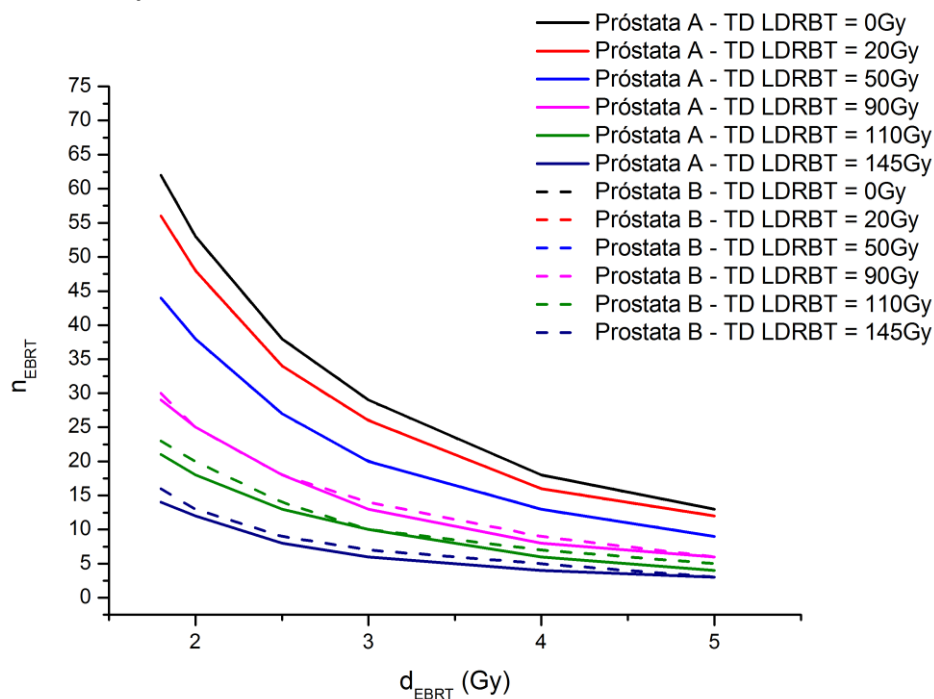


**Figura 7.35** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 90 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

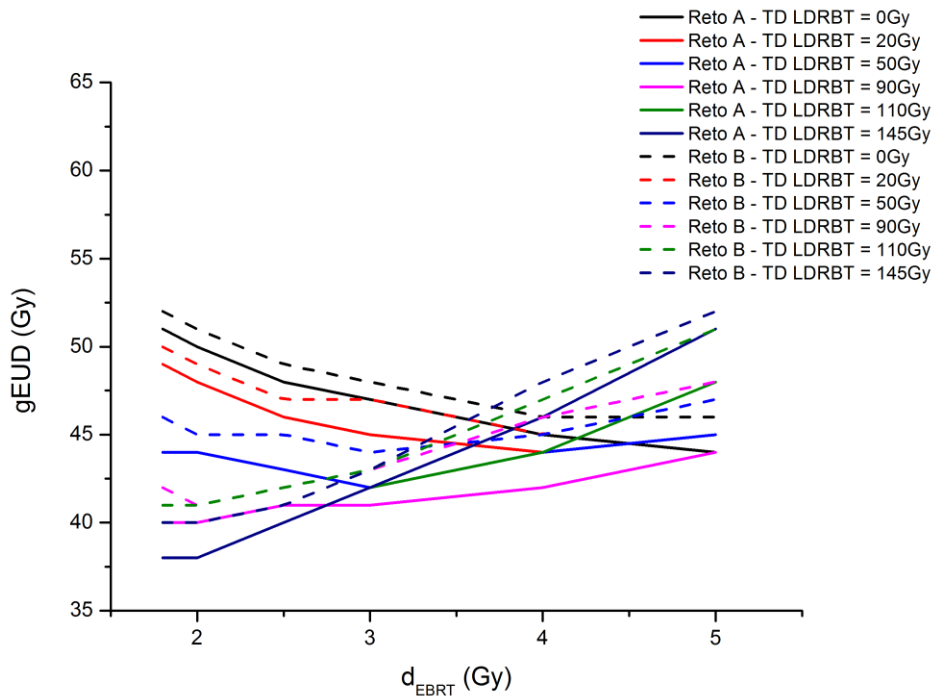


**Figura 7.36** gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.35 para uma EUD de 90 Gy no carcinoma da próstata.

- EUD = 100 Gy



**Figura 7.37** Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 100 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.



**Figura 7.38** gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.37 para uma EUD de 100 Gy no carcinoma da próstata.

• EUD = 110 Gy

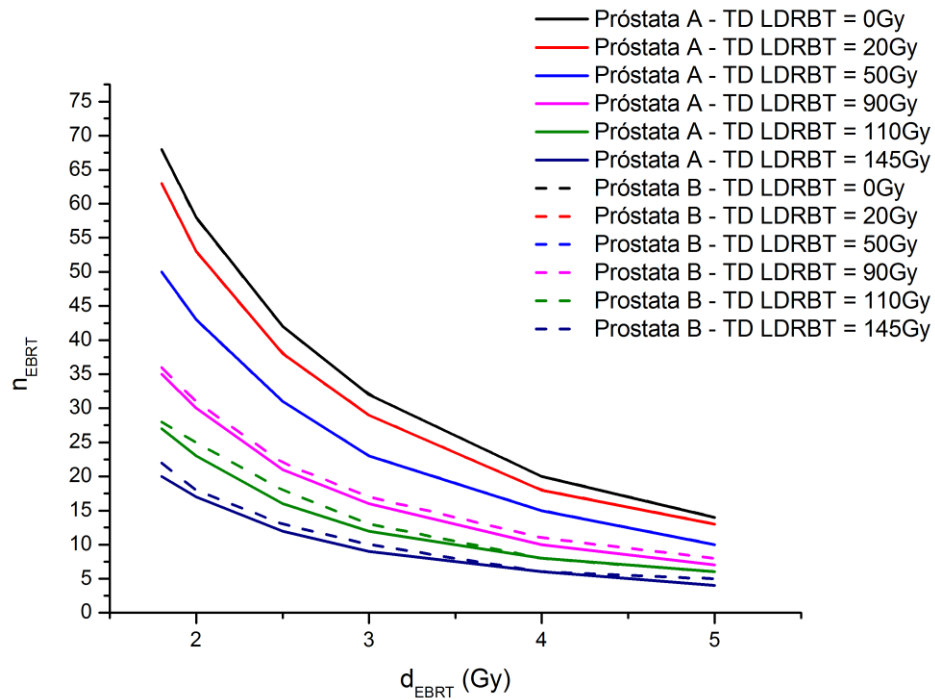


Figura 7.39 Número de frações de EBRT necessárias para uma EUD de 110 Gy no carcinoma da próstata em função da dose por fração de EBRT para diferentes TD de LDRBT para as Próstatas A e B.

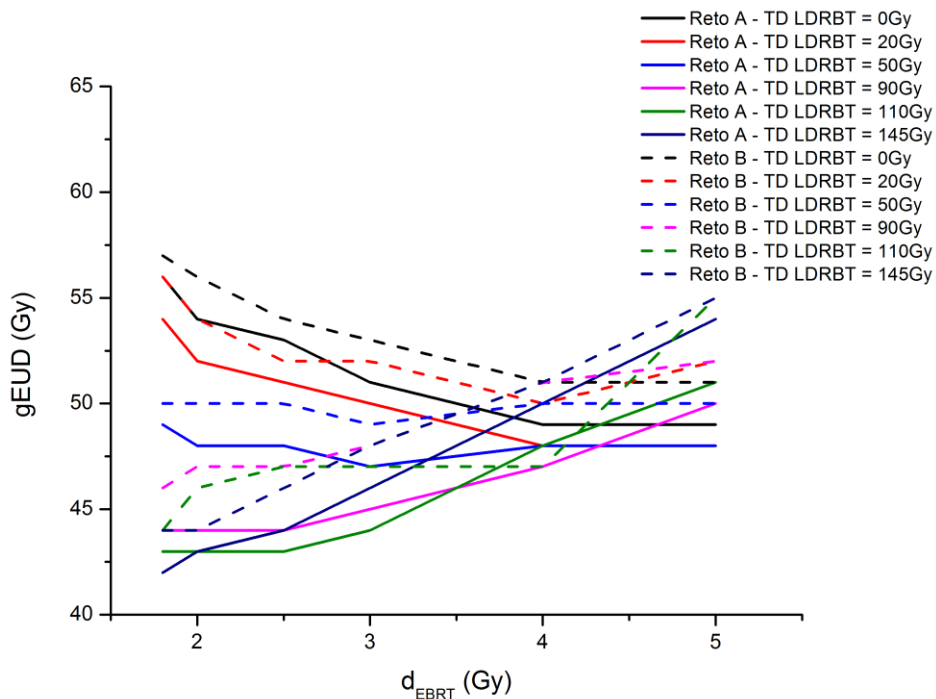


Figura 7.40 gEUD nos Retos A e B em função da dose por fração de EBRT e do respectivo número de frações da Figura 7.39 para uma EUD de 110 Gy no carcinoma da próstata.

## Capítulo 8 Discussão

---

Neste trabalho, foram desenvolvidos esquemas de radioterapia alternativos que se espera serem biologicamente equivalentes a tratamentos com eficácia clinicamente provada, utilizando os conceitos de BED e EUD. Apresentam-se regimes práticos de EBRT hipofracionada, assim como EBRT em combinação com LDRBT com implantes permanentes de Iodo-125. São fornecidos os valores de BED, EUD, TCP e NTCP para a próstata e reto. Os dados apresentados nesta tese possibilitam dados para o desenho de novos ensaios clínicos com esquemas de tratamento alternativos para o carcinoma da próstata.

Fowler *et al.*(10) apresentaram esquemas de EBRT hipofracionada utilizando o conceito da BED. Utilizaram uma razão  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy para o carcinoma da próstata e avaliaram a sensibilidade a este parâmetro fazendo-o variar entre 1,0 Gy e 2,0 Gy, bem como um  $\alpha/\beta$  genérico de 3 Gy para reações tardias. Li *et al.* determinaram esquemas alternativos tanto para EBRT hipofracionada, como para LDRBT, HDRBT e EBRT combinada com BT utilizando o conceito de EUD para incorporar distribuições de dose não homogêneas. Recorreram a dois conjuntos diferentes de parâmetros do modelo LQ, um com uma razão  $\alpha/\beta$  de 1,5 Gy e outro de 3,1 Gy para o adenocarcinoma da próstata. Utilizaram para a análise DVHs representativos da irradiação da próstata e reto com EBRT e BT. Na avaliação dos regimes combinados de LDRBT com EBRT consideraram unicamente esta última modalidade com fracionamento convencional.

Utilizando o conceito da BED é possível identificar, através de cálculos relativamente simples, regimes alternativos de tratamento e o seu potencial ganho terapêutico. No entanto, assume-se com a aplicação deste conceito que tanto a próstata, como o reto são irradiados de forma uniforme com a dose prescrita. Apesar de em 3D-CRT se conseguir uma irradiação da próstata bastante uniforme, o mesmo não acontece no reto, uma vez que esta estrutura apresenta doses mais elevadas na região mais anterior junto à próstata e doses que podem ser consideravelmente mais baixas que a dose prescrita, dependendo do gradiente de dose, em zonas mais afastadas do volume-alvo.

De forma a tornar a análise mais realista e precisa, utilizaram-se as doses absorvidas por *voxel* nas Próstatas e Retos A e B, provenientes das simulações de MC. Foram escolhidos dois pacientes para a seleção dos fantasmas de *voxel*, um com uma próstata pequena de 31 cm<sup>3</sup> (Próstata A) e outro com uma próstata grande de 109 cm<sup>3</sup> (Próstata B). Considera-se que os resultados obtidos são equivalentes para as duas próstatas (Figuras 7.27 a 7.40 e Tabelas 7.14 a 7.29), pelo que se espera que os resultados não variem significativamente com a dimensão da próstata ou do reto. Foi apenas considerada a próstata como volume clínico tumoral (CTV) alvo mais com uma margem adicional de 0,8 cm (PTV), para contabilização de desvios de posicionamento e movimentos internos dos órgão. Não se considerou a irradiação das vesículas seminais e



gânglios pélvicos, uma vez que estes volumes não são incluídos nos tratamentos com BT.

Os parâmetros radiobiológicos do modelo LQ para o carcinoma da próstata apresentam algum grau de incerteza (secção 4.6), tendo havido muita discussão entre investigadores a este respeito (4). A utilização da EUD apresenta aqui também a vantagem deste conceito apresentar pouca variação com os parâmetros do modelo (14-16). Além disto, assumiu-se que a RBE para as fontes de Iodo-125 era unitária. Diversos estudos utilizando linhas de células *in-vitro* têm mostrado que a RBE para as fontes de fótons de baixa energia utilizadas em LDRBT pode ser significativamente diferente dos fótons de alta energia da EBRT. Os valores publicados para a RBE induzida pela transferência linear de energia (LET) para fontes de Iodo-125 encontram-se entre 1,5 e 2,1 (111-115). No entanto, o valor real da RBE, para além da LET, depende de fatores como a taxa de dose e propriedades biológicas do tecido irradiado (230). Por outro lado, Fowler *et al.* (103), através da análise de resultados clínicos publicados em 14 artigos do tratamento do cancro da próstata com EBRT, implantes de Iodo-125 e Paládio-103 determinaram que 145 Gy administrados com Iodo-125 seriam isoefetivos em termos de controlo bioquímico a 71 Gy de EBRT em frações de 2 Gy. Na análise deste trabalho encontrou-se uma EUD de 76 Gy equivalente a um tratamento de 145 Gy com implantes de Iodo-125 para a Próstata A (Tabela 7.6) e de 73 Gy para a Próstata B (Tabela 7.7). Tomando o valor médio destes resultados e dividindo pela dose isoefetiva de Fowler *et al.* (103), encontramos um valor para a RBE de 1,05, muito próximo da unidade.

O método de Monte Carlo (MC), para além de ser o mais preciso para a avaliação de distribuições de dose em radioterapia, permite que os cálculos sejam realizados em fantasmas de voxel, representações realistas do corpo humano. Com o desenvolvimento de códigos mais rápidos otimizados para os cálculos de radioterapia e melhoramentos nos processadores dos computadores, o tempo de cálculo tem reduzido consideravelmente, motivando a implementação das técnicas de MC na prática clínica da radioterapia. Questões como as incertezas estatísticas, utilização de técnicas de redução de variância e capacidade de ter em conta detalhes geométricos da cabeça do LINAC são características únicas do MC (154). Por outro lado, alguns detalhes do LINAC, tais como as características do feixe de eletrões incidente (energia, posição, direção), são muitas vezes conhecidos apenas de forma aproximada. Torna-se assim necessária uma verificação experimental do algoritmo de MC, semelhante à de qualquer outro algoritmo *model-based* (154). Neste trabalho a validação da fonte de Iodo-125 utilizada nas simulações de LDRBT foi realizada segundo as recomendações do relatório da TG43 (1995, 2004) da AAPM (49, 50) e os resultados comparados com resultados da literatura quer obtidos por simulação, quer experimentais (secção 7.2.1). A validação do LINAC foi realizada por comparação com curvas de PDD e perfis de dose para campos padrão, assim como com o valor da transmissão entre as lâminas do MLC, obtidas experimentalmente para um LINAC Varian Clinac 2100 C/D (Varian Oncology

Systems, Palo Alto, CA 94304 USA) com fantoma de água e câmara de ionização (secção 7.3.1).

Keall e Siebers (231) avaliaram o nível de incerteza estatística para o qual um plano de tratamento de EBRT é clinicamente aceitável em termos de curvas de isodose, DVHs, TCP e NTCP, simulando vários níveis de incerteza estatística, relativamente à dose máxima para cada feixe. Os autores mostraram que 2% de incerteza estatística é aceitável para a avaliação das curvas de isodose e que não afeta os DVHs. Por outro lado, os efeitos das incertezas estatísticas são menores nos OARs relativamente aos volumes-alvo. Isto porque o efeito da incerteza da distribuição de dose no DVH, sendo essencialmente o mesmo que a convolução do DVH com uma distribuição Gaussiana, tem maior efeito no DHV de um volume-alvo que se assemelha a uma função degrau, do que no de um OAR que apresenta, normalmente, um declive menos acentuado. Os efeitos das incertezas nos DVHs foram quantificados pelo cálculo dos índices biológicos TCP e NTCP. Um erro estatístico de 4% na dose máxima resultou numa variação de 1% na TCP e não apresentou alteração na NTCP.

### 8.1. Validação da fonte de Iodo-125 para LDRBT

A validação da fonte de Iodo-125 utilizada nas simulações de LDRBT foi realizada segundo o formalismo de dose do relatório TG43 (1995, 2004) da AAPM (49, 50) com a derivação dos parâmetros constante de taxa de dose,  $A$ , função de dose radial,  $g_L(r)$ , função de anisotropia 2D,  $F(r, \theta)$ , e função de anisotropia 1D,  $\phi_{an}(r)$ . Devido à lei do inverso quadrado da distância, o alto gradiente de dose torna complicada a dosimetria experimental em BT. Por outro lado, a utilização de métodos experimentais em BT é complexa devido a diversos aspetos na resposta dos detetores que devem ser tidos em conta: dependência da energia, resolução espacial, linearidade da resposta com a dose, anisotropia, erros de posicionamento, sensibilidade (razão sinal-ruído), média do sinal no volume do detetor, atenuação do próprio detetor, diferenças de composição entre o fantoma utilizado e a água e variação da resposta com o tempo após irradiação. A utilização de métodos de MC permite melhorar a precisão do cálculo. Os resultados da validação da fonte, bem como da análise de incertezas associadas às simulações encontram-se publicados na revista *Physica Medica* com o título *Tissue composition and density impact on the clinical parameters for (125)I prostate implants dosimetry* (Phys. Med. 2014; 30:799-808).

Pressupõe-se, de um modo geral, que as incertezas em BT são maiores que as de aplicações de EBRT. Desta forma, é recomendado pelos protocolos AAPM TG43 (2004) (50) e TG138 (2011) (232), que os investigadores de dosimetria incluam uma análise de incertezas rigorosa e específica para cada metodologia, para além das incertezas estatísticas das simulações de MC. Neste trabalho, a avaliação das incertezas associadas às simulações da fonte de LDRBT encontram-se na secção 7.2.1.1 com um resumo dos resultados na Tabela 7.5 da secção 7.2.1.2.

A geometria da semente foi a maior fonte de incertezas encontrada no resultado de dose final com um máximo de 11,5% à distância radial de 0,5 cm da fonte ( $\theta = 0^\circ$ ).

Estas incertezas são maiores no eixo longitudinal ( $\theta = 0^\circ$ ) e diminuem com o aumento da distância à fonte. A maior incerteza encontrada no eixo axial foi de 3,2% para uma distância intermédia de 5 cm e de 1,4 cm a um ângulo de  $50^\circ$  a 8 cm. As incertezas associadas ao espectro de radiação aumentam com a distância à fonte com um máximo de 0,8% a 8 cm ( $\theta = 90^\circ$ ). Em relação às CCs, as incertezas encontradas foram inferiores a 0,2%, à exceção de distâncias próximas da fonte no eixo longitudinal com uma incerteza de 6,9% a 0,5 cm. As secções eficazes de ionização apresentam incertezas inferiores a 0,1% para  $g_L(r)$  e  $F(r, \theta)$  e abaixo de 1% para  $A$ . As incertezas estatísticas (Tipo A), foram mantidas abaixo de 0,2%, com exceção para as maiores distâncias à fonte no eixo longitudinal com um máximo de 0,6% a 5 cm ( $\theta = 0^\circ$ ). Estes resultados demonstram que a precisão no fabrico das sementes de LDRBT e a escolha correta das suas dimensões na simulação são de grande relevância para dosimetria com implantes de Iodo-125.

Os parâmetros obtidos nas simulações da fonte foram comparados com outros da literatura, incluindo os recomendados no relatório da AAPM TG43 (2004) (50). Obteve-se um valor de  $0,936 \pm 0,066 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$  para  $A$ , o que representa um desvio de -3,0% em relação ao valor do conjunto de dados consensual (50). Comparativamente a estimativas mais recentes com MC para a mesma fonte, os mesmos desvios reduzem para -0,6% (51) e 1,3% (54). No entanto, a incerteza global encontrada para este parâmetro foi de 7%, pelo que o valor obtido se encontra dentro do intervalo de incerteza padrão total (Tabela 7.5).

Considerando outros resultados de MC, para  $g_L(r)$ , as simulações apresentam um desvio máximo,  $\Delta g_L(r)$ , de 4,6% em relação ao conjunto de valores recomendados (50), 3,2% relativamente a Mainegra *et al.* (221), 1,1% a Dolan *et al.* (51) (referência para a implementação da geometria da fonte utilizada neste trabalho) e 6,5% a Rivard (55) (Tabela 7.4). A comparação com resultados de medidas experimentais com TLD, resultam em desvios máximos de 4% relativamente ao TG-43 (2004) (50) e de 2% a Dolan *et al.* (51) para distâncias à fonte entre 0,5 cm e 7 cm e de 8,5% fora deste raio. Os valores do protocolo TG43 (50), Mainegra *et al.* (221) e os resultados de MC de Dolan *et al.* (51) encontram-se todos dentro das incertezas padrão encontradas de 2,4% para  $g_L(0.5\text{cm})$ , 3,2% para  $g_L(5.0\text{cm})$  e 2,9% para  $g_L(8.0\text{cm})$ .

No que diz respeito aos resultados de  $F(r, \theta)$ , as simulações apresentam desvios máximos de 3,5% e 7,5% relativamente aos resultados de MC de Rivard (50) e de Dolan *et al.* (46), respetivamente (Figuras 7.3 a 7.6), que se encontram dentro da incerteza padrão total determinada para  $F(r, \theta)$ . O máximo desvio em relação aos resultados de TLD de Dolan *et al.* (51) foi de 14,4% a 0,5 cm da fonte no eixo longitudinal ( $\theta = 0^\circ$ ). Estes desvios diminuem consideravelmente à medida que o ângulo aumenta com uma diferença média absoluta de 5,7% a  $\theta = 0^\circ$  e abaixo de 2% a  $\theta = 70^\circ$  e  $\theta = 80^\circ$ . Foram, no entanto, encontradas diferenças mais elevadas relativamente aos dados consensuais do TG43 (50), chegando aos 40% a 0,5 cm e  $\theta = 0^\circ$ . Esta

concordância aumenta com a distância e ângulo com uma diferença máxima de 6,0% a 5 cm ( $\theta = 5^\circ$ ) e abaixo de 1,0% a ( $\theta = 80^\circ$ ) para todas as distâncias. O conjunto de dados consensual do TG43 (50) foi selecionado dos dados semiempíricos de MC de Weaver (233). Weaver (233) utilizou um modelo de fonte linear simples com uma função anisotrópica de fluência de fótons medida a 100 cm da fonte com um detetor de cintilação de 2,5 cm de diâmetro, em vez de um modelo realista da geometria da fonte. Dolan *et al.* (51) atribuiu as discrepâncias relativamente aos dados de Weaver (233) a erros nos cálculos das médias dentro dos volumes das CCs. Por outro lado, os resultados  $\phi_{an}(r)$ , são concordantes com Dolan *et al.* (51) dentro de 1,0% (MC) e 3,2% (TLD), com Rivard (55) dentro de 4,0% (MC) e com o dados recomendados pelo TG43 (50) dentro de 5,3% (MC). Estas diferenças máximas decrescem com a distância relativamente a todos os estudos.

## 8.2. Validação do LINAC para EBRT

Optou-se pela utilização de uma energia inicial de eletrões de 14,7 MeV e FWHM de 0,17 cm. Os resultados dos PDDs e perfis de dose foram validados por comparação com as curvas experimentais para uma dimensão de campo de 10 x 10 cm<sup>2</sup> definida à superfície do fantoma de água a uma SSD de 100 cm. Obtiveram-se desvios inferiores a 1%, com exceção para a região de *buildup*, considerando-se a validação bastante aceitável. A discrepância de dose na região de *buildup* tem sido muito discutida na literatura (154, 234-236). Kawrakow (237) mostrou que a relação entre as curvas de ionização medidas e a dose dependem também de detalhes da câmara de ionização, tais como o comprimento da cavidade, densidade do material das paredes, dimensão do eléctrodo central e raio da cavidade. Utilizando as corretas conversões de ionização para dose nos dados experimentais e uma série de melhorias nas simulações da cabeça do LINAC, as discrepâncias na região de *buildup* foram reduzidas para um nível aceitável (237). Também Chibani e Ma (238) mostraram que resolvendo algumas incertezas na modelação do colimador primário e incluindo fontes virtuais para a protecção de chumbo e espelho, resultam em melhorias significativas entre os dados medidos e os calculados na região de *buildup*. Para validar a transmissão através do MLC, ajustou-se a densidade e o espaçamento entre lâminas, dentro da incerteza fornecida pelo fabricante, obtendo-se um desvio inferior a 1% entre o máximo de transmissão experimental e o valor médio da simulação.

## 8.3. Esquemas hipofracionados de EBRT

Na secção 6.1 determinou-se uma BED constante para efeitos tardios no reto para uma utilização de menos frações e, consequentemente, maior dose por fração para quatro níveis de dose total: 76,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy (pacientes de baixo risco) e 81,0 Gy (pacientes de risco intermédio e alto risco). Os resultados encontram-se na Tabela 6.1 (TD = 75,6 Gy, 77,4 Gy e 79,2 Gy), Tabela 6.2 (TD = 81,0 Gy), Figura 6.1 (incremento da BED em função do número de frações) e Figura 6.2 (TCP em função do número de frações).

Pode ser verificado que, à medida que a dose total diminui com menos frações, mas maior dose por fração, o efeito no tumor aumenta de forma considerável, apesar das complicações retais se manterem constantes. Para todos os níveis de dose, a dose efetiva no tumor aumenta na ordem dos 2% diminuindo em 5 o número de frações em relação ao esquema convencional. Este incremento dá-se de forma cada vez mais visível à medida que se reduz o número de frações, sendo da ordem dos 10-11% com menos 20 frações e dos 35-45% com menos 40 frações. Apesar da TCP ser já elevada para o esquema convencional (97% para TD = 75,6 Gy, pacientes de baixo risco, 95% para TD = 81,0 Gy, pacientes de alto risco), nota-se também um aumento no controlo tumoral à medida que se reduzem o número de frações. No caso mais crítico considerado para pacientes de alto risco, a TCP atinge os 100% com uma redução de 25 frações em relação ao regime convencional.

Na secção 7.4.1 determinou-se a EUD equivalente a um tratamento com 110 Gy de LDRBT, seguidos de 25 frações de 1,8 Gy de EBRT, resultando em 108 Gy para a Próstata A, 105 Gy para a Próstata B, 41 Gy para o Reto A e 42 Gy para o Reto B. Para a obtenção dos esquemas de EBRT administrada como monoterapia equivalentes ao esquema descrito, determinaram-se o número de frações necessárias para a administração da dose total em frações de 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 3 Gy, 4 Gy e 5 Gy. Para as dose por fração mais elevadas, foi por vezes difícil conseguir obter o número de frações adequado para a EUD pretendida, tendo que se ajustar ligeiramente o valor da dimensão da fração. Os resultados entre as Próstatas A e B relativamente ao número de frações são concordantes dentro de  $\pm 2$  frações e dentro de  $\pm 5$  Gy na gEUD do reto, tendo-se considerado o valor médio para análise.

Assim, é equivalente a um tratamento de 110 Gy de LDRBT em combinação com 25 frações de 1,8 Gy de EBRT, 66 frações de 1,8 Gy de EBRT, 56 de 2,0 Gy, 40 de 2,5 Gy, 31 de 3 Gy, 20 de 4 Gy ou 13 de 5 Gy. Em relação à utilização de 66 frações de 1,8 Gy, a gEUD no reto reduz em 6% com o recurso a frações de 2,5 Gy e em 9% com frações de 4 Gy, o que representa uma diminuição na dose equivalente recebida pelo reto e, consequentemente, na sua NTCP (Tabela A).

Na secção 7.4.2 apresentam-se os resultados para esquemas equivalentes a EUDs na próstata de 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy, considerando frações de 1,8 Gy, 2,0 Gy, 2,5 Gy, 3,0 Gy, 4 Gy e 5 Gy. Para a EBRT administrada como monoterapia, obtiveram-se o número de frações necessárias para a obtenção das EUDs pretendidas (segunda coluna da Tabela 7.18 à Tabela 7.29), assim como as respetivas gEUD no reto (terceira coluna da Tabela 7.18 à Tabela 7.29). A tendência da gEUD no reto é uma vez mais a redução à medida que se aumenta a dose por fração, à exceção das EUDs de 67 a 80 Gy, onde se nota um ligeiro aumento na gEUD quando se aumenta a dose por fração de 4 para 5 Gy.

A utilização de esquemas hipofracionados no tratamento do carcinoma da próstata, para além do ganho terapêutico, permitindo administrar mais dose efetiva ao tumor com o mesmo nível de complicações tardias ou diminuir o nível de complicações



mantendo o mesmo controlo tumoral, pode ainda traduzir-se numa maior conveniência para o paciente, poupança de recursos médicos e redução de custos para a instituição.

Estudos clínicos de tratamentos hipofracionados do carcinoma da próstata têm mostrado que esta modalidade é segura e efetiva. Estudos não aleatorizados de EBRT moderadamente hipofracionada (2,5 - 4 Gy) administrada nas modalidades de 3D-CRT ou IMRT têm revelado um controlo bioquímico da doença comparável com o conseguido com esquemas convencionais (239-249) e com boa tolerância em termos de complicações tardias para o reto e bexiga (239-252). Também praticáveis e bem tolerados têm sido tratamentos com EBRT convencionalmente fracionada combinada com *boost* hipofracionado de IMRT de 2 frações de 5 a 8 Gy (253) ou com *boost* concomitante em 28 frações de 2,5 Gy e 25 frações de 2,7 Gy (254, 255).

Resultados de EBRT em combinação com *boost* de HDRBT (2 frações de 5 a 15 Gy, 3 frações de 3 a 6,5 Gy, ou 41 frações de 3 a 6 Gy) (256-264) e tratamentos com hipofracionamento extremo de HDRBT (3 frações de 10,5 Gy, 4 frações de 8,5 a 9,5 Gy, 6 frações de 6,75 a 7 Gy, 8 frações de 3 Gy, ou 9 frações de 6 Gy) (265-271) ou de radiocirurgia esterotácica (5 frações de 6,7 a 7,25 Gy) (272-277), têm atingido elevadas taxas de controlo bioquímico associado a uma baixa morbilidade.

Diversos ensaios clínicos aleatorizados têm também demonstrado que os esquemas hipofracionados são equivalentes e, em alguns casos, até superiores na sobrevida livre de falência bioquímica sem diferença significativa ao nível das taxas de toxicidade tardia (133, 136, 278-282).

As vantagens de esquemas hipofracionados estendem-se a outros tipos de tumor, cuja sensibilidade ao fracionamento seja superior ou equivalente à dos tecidos circundantes. A título de exemplo, a razão  $\alpha/\beta$  do carcinoma da mama para o controlo tumoral é de 4,6 Gy (283), semelhante à dos tecidos envolventes de resposta tardia (284), pelo que se espera que frações de dose maiores sejam mais eficientes na destruição das células tumorais. Também aqui, diversos estudos aleatorizados comparando esquemas de EBRT convencional e hipofracionada têm demonstrado equivalência em termos da eficácia dos tratamentos, incidência de complicações tardias ou efeitos cosméticos durante um *follow-up* de 5 a 10 anos (285).

#### **8.4. Terapia combinada, LDRBT com sementes de Iodo-125 + EBRT**

A EBRT combinada com implantes permanentes é normalmente usada em pacientes de risco intermédio ou alto risco. Na secção 6.2 determinou-se a BED total para um tratamento de 45 Gy em 25 frações de 1,8 Gy de EBRT combinado com 110 Gy de LDRBT com implantes permanentes de Iodo-125, resultando em 162 Gy (equação (6.2)). Obteve-se então a relação entre as doses totais de EBRT em frações de 1,8 Gy e de LDRBT de forma a garantir um BED de 162 Gy no tumor (Figura 6.4). À curva obtida foram realizados dois ajustes, um linear e outro polinomial de ordem 6 (Figura 6.4, equação (6.5) e Tabela 6.5). Este ajustes permitiram obter equações que relacionam as doses entre as duas modalidades, possibilitando ao médico escolher as

quantidades relativas de cada uma, garantindo o controlo tumoral do tratamento convencional. Para  $TD_{LDRBT}$  mais baixas (inferiores a 93 Gy) recomenda-se a utilização da equação resultante do ajuste polinomial de ordem 6 (Figura 6.5). Acima de 93 Gy recomenda-se a utilização da equação resultante do ajuste linear até uma  $TD_{LDRBT}$  de 159 Gy. Acima deste valor, qualquer um dos ajustes apresenta já desvios em relação à curva inicial superiores a 5% (Figura 6.5).

Na secção 7.4.1, a Tabela 7.14 e a Tabela 7.15 apresentam o número de frações de EBRT obtidas para uma EUD equivalente ao tratamento convencional de 45 Gy em 25 frações de 1,8 Gy de EBRT combinado com 110 Gy de LDRBT com implantes permanentes de Iodo-125 em função da dose por fração de EBRT ( $d_{EBRT} = 1,8$  Gy, 2,0 Gy, 2,5 Gy, 3,0 Gy, 4,0 Gy e 5,0 Gy) e da dose total de LDRBT ( $TD_{LDRBT} = 0$  Gy, 20 Gy, 50 Gy, 90 Gy, 110 Gy e 145 Gy), para as Próstatas A e B, respetivamente. Os resultados entre as Próstatas A e B estão de acordo dentro de  $\pm 2$  frações. Na Figura 7.28, Tabela 7.16 e Tabela 7.17, têm-se os resultados para as gEUD obtidas para os Retos A e B, respetivamente, a partir no número de frações da Tabela 7.14 e Tabela 7.15. Os resultados entre os retos dos dois fantasmas estão de acordo dentro de  $\pm 2$  Gy.

Para a mesma dose equivalente a 110 Gy de LDRBT e 25 frações de 1,8 Gy de EBRT na próstata, nota-se um decréscimo na dose equivalente no reto com o aumento da dose total de LDRBT para fracionamentos de EBRT inferiores a 5 Gy por fração, sendo este decréscimo mais acentuado, quanto menor a dose por fração. Com frações de 5 Gy começa a observar-se um aumento da dose equivalente no reto com a dose total de LDRBT. Conclui-se assim que, para fracionamentos de EBRT próximos do convencional, o reto beneficia de uma maior quantidade de dose administrada com LDRBT em relação à administrada com EBRT, para uma mesma dose equivalente na próstata. Por outro lado, quanto menor a dose de LDRBT administrada, mais o reto beneficia do aumento do fracionamento de EBRT.

Na secção 7.4.2, da Tabela 7.18 à Tabela 7.29 apresenta-se o número de frações de EBRT e a respetiva gEUD no reto obtidas para EUDs na próstata equivalentes a 67 Gy, 72 Gy, 80 Gy, 90 Gy, 100 Gy e 110 Gy em função da dose por fração de EBRT ( $d_{EBRT} = 1,8$  Gy, 2,0 Gy, 2,5 Gy, 3,0 Gy, 4,0 Gy e 5,0 Gy) e da dose total de LDRBT ( $TD_{LDRBT} = 0$  Gy, 20 Gy, 50 Gy, 90 Gy, 110 Gy e 145 Gy). Na Figuras 7.29 à Figura 7.40 têm-se os mesmo resultados graficamente, como o número de frações de EBRT e a gEUD no reto em função da dimensão,  $d_{EBRT}$ , da fração.

Tal como esperado, à medida que se aumenta a quantidade de  $TD_{LDRBT}$ , diminui-se o número de frações necessárias para se obter uma determinada EUD na próstata para uma mesma  $d_{EBRT}$ . Por outro lado, à medida que se aumenta a dose por fração, o número de frações torna-se menos dependente da  $TD_{LDRBT}$ . Para quantidades de  $TD_{LDRBT}$  mais baixas ( $< 50$  Gy), o reto beneficia de frações maiores de EBRT. À medida que se aumenta a  $TD_{LDRBT}$ , a gEUD no reto torna-se menos dependente da  $d_{EBRT}$ . Por outro lado, para  $d_{EBRT}$  até cerca de 3 Gy, o reto beneficia de uma maior quantidade de  $TD_{LDRBT}$  em relação à  $TD_{EBRT}$ . A partir dos 4 Gy de  $d_{EBRT}$ , esta tendência inverte.

## Capítulo 9 Conclusão

---

É possível a utilização de esquemas de tratamento alternativos biologicamente equivalentes a tratamentos com eficácia clinicamente comprovada, com base nos conceitos radiobiológicos de BED e EUD. Os resultados das simulações deste trabalho, assim como da conversão para doses de efeitos biológico para o tratamento do adenocarcinoma da próstata, apresentam linhas de orientação para novos ensaios clínicos.

A BED permite identificar regimes alternativos de tratamento e o seu potencial ganho terapêutico, sendo especialmente útil na comparação de esquemas com diferentes durações temporais. Assume-se, no entanto, que a próstata e o reto são irradiados de forma uniforme com a dose prescrita. Tornou-se a análise mais realista com recurso a métodos de MC, os quais permitem uma avaliação mais precisa das distribuições de dose. Utilizados em conjunto com os métodos de MC, os fantasmas de voxel, tendo por base imagens de tomografia computadorizada de pessoas reais, permitem uma análise realista da anatomia, a identificação das estruturas e atribuição de uma dada composição química e densidade. A avaliação da dose passa assim a ser realizada voxel a voxel, permitindo a análise de distribuições menos homogêneas através da EUD. Este conceito possibilita ainda a comparação entre diferentes modalidades de tratamento em termos de efeito biológico, traduzindo-se num valor numérico com significado clínico.

Esquemas hipofracionados de EBRT para o tratamento do adenocarcinoma da próstata, permitem administrar mais dose efetiva ao tumor com o mesmo nível de complicações tardias ou diminuir o nível de complicações mantendo o mesmo controlo tumoral – ganho terapêutico, podendo traduzir-se numa maior conveniência para o paciente, poupança de recursos médicos e redução de custos para a instituição. Esta conclusão pode ser generalizada para qualquer tumor cuja sensibilidade ao fracionamento seja superior ou equivalente à dos tecidos envolventes. Estudos clínicos de tratamentos hipofracionados do carcinoma da próstata têm mostrado que esta modalidade é segura e efetiva.

Para além do contributo imediato, o estudo desenvolvido proporciona ferramentas para futuras análises incluindo mais fantasmas provenientes de pacientes com carcinoma da próstata, bem como outros órgãos, tal como a bexiga. Poderá ainda considerar-se uma análise da sensibilidade dos parâmetros radiobiológicos utilizados, fazendo variar os mesmos dentro de determinadas gamas de valores. Efetuar análises com outros modelos de sobrevivência celular e testar os tratamentos de EBRT com diferentes configurações de campos são ainda possibilidades a ter em linha de conta.



## Bibliografia

---

1. Bodey RK, Evans PM, Phil D, Flux GD. Application of the linear-quadratic model to combined modality radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;59:228-41.
2. Zips D. Tumor growth and response to radiation. In: Joiner M, Kogel Avd, editors. *Basic Clinical Radiobiology*. Londres: Arnold; 2009. p. 83.
3. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1982;8:219-26.
4. Oliveira SM, Teixeira NJ, Fernandes L. What do we know about the  $\alpha/\beta$  for prostate cancer? *Medical Physics*. 2012;39:189-201.
5. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2005;44:265-76.
6. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;44:747-8.
7. Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;48:315-6.
8. Brenner DJ. Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy — What are the issues? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:912-4.
9. Fowler JF, Chappell RL, Ritter MA. The prospects for new treatments for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:3-5.
10. Fowler JF. What hypo-fractionated protocols should be tested for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;56:1093-104.
11. Amer AM, Mott J, Mackay RI, Williams PC, Livsey J, Logue JP, et al. Prediction of the benefits from dose-escalated hypo-fractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;56:199-207.
12. Li XA, Wang JZ, Steward RD, Dibiase SJ, Wang D, Lawton CA. Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose. *British Journal of Radiology*. 2008;81:59-68.
13. Liao Y, Joiner M, Huang Y, Burmeister J. Hypofractionation: What does it mean for prostate cancer treatment? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;76:260-8.
14. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Medical Physics*. 1997;24:103-10.
15. Ebert MA. Viability of the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators. *Physics in Medicine and Biology*. 2000;45:441-57.
16. Li XA, Alber M, Deasy JO, Jackson A, Jee KWK, Marks LB, et al. Report of AAPM Task Group 166 of the Therapy Physics Committee: The use and QA of Biological Related Models for Treatment Planning. *Medical Physics*. 2012;39:1386-409.
17. Wang L, Yorke E, Chui CS. Monte Carlo evaluation of 6 MV intensity modulated radiotherapy plans for head and neck and lung treatments. *Medical Physics*. 2002;29:2705-17.
18. Wang L, Yorke E, Desobry G, Chui CS. Dosimetric advantage of using 6 MV over 15 MV photons in conformal therapy of lung cancer: Monte Carlo studies in patient geometries. *Journal of Applied Medical Physics*. 2002;3:51-9.
19. Madani I, Vanderstraeten B, Bral S, Coghe M, Gersem Wd, Wagter Cd, et al. Comparison of 6 MV and 18 MV photons for IMRT treatment of lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;82:63-9.

20. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (Section of Cancer, 2008) [Internet]. World Health Organization. 2012 [cited 28-12-2013].
21. Cancer facts & figures 2013 [Internet]. Atlanta, American Cancer Society. 2013.
22. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Clinical Radiation Oncology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
23. Society AC. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society, 2008.
24. Smith J, Freije D, Carpten J. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by genome wide search. Science. 1996;274:1371-4.
25. Gronberg H, Isaacs S, Smith J. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA. 1997;278:1251-5.
26. Berry R, Shaid D, Smith J, French A, Schroeder J, McDonnell S, et al. Linkage analysis at the chromosomes 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. American Journal of Human Genetics. 2000;66:539-46.
27. Prostate Cancer [Internet]. 2015.
28. Pina JAE. Glândulas anexas aos órgãos genitais masculinos. Anatomia dos órgãos. Lisboa: Lidel: Edições Técnicas; 2004. p. 311-6.
29. Prostate cancer - biology, diagnosis, pathology, staging, and natural history [Internet]. 2009.
30. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thomson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2010;60:70-98.
31. Cancer Early Detection [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2012.
32. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging manual. 7ª ed. Nova York: Springer; 2010.
33. Prostate Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2013.
34. Commission IE. Radiotherapy Equipment - Coordinates, Movements and Scales. Geneva: IEC; 1996.
35. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice. Nova York: Taylor & Francis; 2007.
36. Agency IAE. Absorbed dose in external beam radiotherapy: An international Code of Practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Viena: IAEA; 2000.
37. Khan FM, Sewchand W, Lee J, Williamson JF. Revision of tissue-maximum ratio and scatter-maximum ratio concepts for cobalt 60 and higher energy x-ray beams. Medical Physics. 1980;7(3):230-7.
38. Measurements ICoRuA. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU; 1993.
39. Measurements ICoRuA. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.
40. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance to normal tissue to therapeutic irradiation. International Journal Radiation Oncology Biology Physics. 1991;21:109-22.
41. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Haken RKT, Constine LS, A AE, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010;76:S10-S9.
42. Leibel SA, Kutcher GJ, Zelefsky MJ, Burman CM, Mohan R, Ling CC, et al. 3-D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. Clinical experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. 1996;29:229-37.
43. Sydes M, Stephens RJ, Moore AR, Aird EG, Bidmead AM, Fallowfield LJ, et al. Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RT01 trial (ISRCTN 47772397: Methods and practicalities of a randomized controlled trial of conformal radiotherapy in men with localized prostate cancer). Radiotherapy and Oncology. 2004;72:199-211.

44. Goitein M, Abrams M, Rowell D, Pollari H, Wiles J. Multidimensional treatment planning: II Beam's eye view, back projection, and projection through CT sections. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1983;9:789-97.
45. Hilaris BS. Brachytherapy in cancer of the prostate: an historical perspective. *Seminars in Surgical Oncology*. 1997;13:399-405.
46. Vinici FA, Kini VR, Edmondson G, Gustafson GS, Stromberg J, Martinez A. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;44:483-91.
47. Maurer U, Wigle T, Hinkelbein W, Eble MJ. Interstitial brachytherapy with permanent seed implants in early prostate cancer. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. 2002;36:166-70.
48. Nuclear data sheets 112, 495 [Internet]. National Nuclear Data Center. 2011.
49. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Medical Physics*. 1995;22:209-34.
50. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical Physics*. 2004;31:633-74.
51. Dolan J, Zuofeng L, Williamson JF. Monte Carlo and experimental dosimetry of an<sup>125</sup>I brachytherapy seed. *Medical Physics*. 2006;33:4675-84.
52. Williamson JF. Comparison of measured and calculated dose rates in water near I-125 and Ir-192 seeds. *Medical Physics*. 1991;18:776-86.
53. Mainegra E, Capote R, López E. Dose rate constants for <sup>125</sup>I, <sup>103</sup>Pd, <sup>192</sup>Ir and <sup>169</sup>Yb brachytherapy sources: an EGS4 Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*. 1998;43:1557-66.
54. Taylor R, Rogers WO. An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters. *Medical Physics*. 2008;35:4228-41.
55. Rivard MJ. Monte Carlo radiation dose simulations and dosimetric comparison of the model 6711 and 9011 <sup>125</sup>I brachytherapy sources. *Medical Physics*. 2009;36:486-91.
56. Nath R, Meigooni AS, Meli JA. Dosimetry on transverse axes of <sup>125</sup>I and <sup>192</sup>Ir interstitial brachytherapy sources. *Medical Physics*. 1990;17:1032-40.
57. Chiu-Tsao ST, Anderson LL, O'Brien K, Sanna R. Dose rate determination for <sup>125</sup>I seeds. *Medical Physics*. 1990;17:815-25.
58. Luxton G. Comparison of radiation dosimetry in water and in solid phantom materials for I-125 and Pd-103 brachytherapy sources: EGS4 Monte Carlo study. *Medical Physics*. 1994;21:631-41.
59. Chen ZJ, Nath R. A systematic evaluation of the dose-rate constant determined by photon spectrometry for 21 different models of low-energy photon-emitting brachytherapy sources. *Physics in Medicine and Biology*. 2010;55:6089-104.
60. Williamson JF, Butler W, DeWerd L, Huq MS, Ibbot GS, Z ZL, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine regarding the impact of implementing the 2004 Task Group 43 report on dose specification for <sup>103</sup>Pd and <sup>125</sup>I Interstitial Brachytherapy. *Medical Physics*. 2005;32:1424-39.
61. Beaulieu L, Carlsson TA, Carrier JF, Davis SD, Mourtada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Medical Physics*. 2012;39:6208-36.
62. Chibani O, Williamson JF, Todor D. Dosimetric effects of seed anisotropy and interseed attenuation for <sup>103</sup>Pd and <sup>125</sup>I prostate implants. *Medical Physics*. 2005;32:2557-66.
63. Carrier JF, D'Amours M, Verhaegen F, Reniers B, Martin AG, Vigneault E, et al. Postimplant dosimetry using Monte Carlo dose calculation engine: A new clinical standard. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;68:1190-8.

64. Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Saito K, Maruyama K. The effects of tissue composition of the prostate on the dose calculation for 125I brachytherapy. *The Kitasato Medical Journal*. 2011;41:136-44.
65. Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of the dosimetric parameters for 125I brachytherapy determined in prostate medium using CT images. *Journal of Radiation Results*. 2010;51:553-61.
66. Demarco JJ, Smathers JB, Burnison CM, Ncube QK, Solberg TD. CT-based dosimetry calculations for 125I prostate implants. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 45;45:1347-53.
67. Paterson B, Parker HM. A dosage system for gamma ray therapy. *British Journal of Radiology*. 1934;7:592-632.
68. Paterson B, Parker HM. A dosage system for interstitial radium therapy. *British Journal of Radiology*. 1938;11:313-39.
69. Quimby EH, Castro V. The calculation of dosage in interstitial radium therapy. *American Journal of Roentgenol Radium Therapy Nuclear Medicine*. 1953;70:739-149.
70. Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, Chassagne D, Marinello G, Ash D. The Paris system in interstitial radiation therapy. *ACTA RADIOLOGICA ONCOLOGY RADIATION PHYSICS BIOLOGY*. 1978;17:33-48.
71. Measurements ICoRUa. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. Washington, DC: ICRU; 1997.
72. Blasco JC, Ragde H, Schumacher D. Transperineal percutaneous Iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocrine Hypertherm Oncology*. 1987;3(131-139).
73. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, DeWyngaert JK. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1995;32:219-25.
74. Stone NN, Stock RG, DeWyngaert JK, Tabert A. Prostate brachytherapy: Improvements in prostate volume measurements and dose distribution using interactive ultrasound guided implantation and three-dimensional dosimetry. *Radiation Oncology Investigations*. 1995;3:185-95.
75. Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. AAPM Task Group No. 137 report: AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Medical Physics*. 2009;36:5310-22.
76. Joiner M, Kogel Avd. *Basic Clinical Radiobiology* 4<sup>th</sup> ed. Londres: Hodder Arnold; 2009.
77. Barendsen GW. Dose fractionation, dose-rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1982;8:1981-97.
78. Fowler JF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology*. 1989;62:679-94.
79. Lea DR, Catcheside DG. The mechanism of induction by radiation of chromosome aberrations in *Transcendentalia*. *Journal of Genetics*. 1942;44:216-45.
80. Dale R, Jones B. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*. Londres: The British Institute of Radiology; 2007.
81. Withers HR. *The 4 R's of radiotherapy*. Nova York: Academic Press.
82. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffective curve for change in dose per fraction. *Radiotherapy and Oncology*. 1983;1:187-91.
83. Tucker SL, Chan K. The selection of patients for accelerated radiotherapy on the basis of tumor growth kinetics and intrinsic radiosensitivity. *Radiotherapy and Oncology*. 1990;18:197-211.
84. Dale RG, Jones B, Sinclair JA. Dose equivalents of tumor repopulation during radiotherapy: the potential for confusion. *British Journal of Radiology*. 2000;73:892-4.

85. Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA. Practical methods for compensating for treatments delays in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. *Clinical Oncology*. 2002;14:382-93.
86. Dale RG, Cole IP, Deehan C. Calculation of integrated biological response in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997;38:633-42.
87. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of radiotherapy (Review). *British Journal of Radiology*. 1998;71:465-83.
88. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair half-times estimated from observation of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1999;53(219-226).
89. Fowler JF. Are half-times of repair reliably shorter for tumors than for late normal-tissue effects? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1995;31:189-90.
90. Dale RG. Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*. 1996;71:1871-84.
91. Dale RG. The application of the linear-quadratic theory to fractionated and protracted radiotherapy. *British Journal of Radiology*. 1985;62:515-28.
92. Dale RG. Radiobiological assessment of permanent implants using tumor repopulation factors in the linear-quadratic model. *British Journal of Radiology*. 1989;62:241-4.
93. Antipas V, Dale RG, Coles IP. A theoretical investigation into the role of tumor radiosensitivity, clonogen repopulation, tumor shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of <sup>125</sup>I and <sup>103</sup>Pd. *Physics in Medicine and Biology*. 2001;46:2557-69.
94. Niemierko A. A Generalized Concept of Equivalent Uniform Dose (EUD). *Medical Physics*. 1999;26:(Abs).
95. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:224-35.
96. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation Results*. 1985;104:S13-S9.
97. Kutcher GJ, Burman C. Calculation probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1989;16:1623-30.
98. Wang JZ, Li XA. Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose. *Medical Physics*. 2003;30:30-40.
99. Luxton G, Keall PJ, CR K. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Physics in Medicine and Biology*. 2008;53:23-36.
100. Haustermans KM, Hofland I, Poppel HV, Oyen R, Voorde WVd, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997;37:1067-70.
101. Haustermans KM, Fowler JF. A comment on proliferation rates in human prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;48:303.
102. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;43:1095-101.
103. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;50:1021-31.
104. Chappell R, Fowler J, Ritter M. New data on the value of alpha/beta - evidence mounts that it is low. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;60:1002-3.
105. Lukka H, Hayter C, Warde P, Morris J, Julian J, M.Gospodarowicz, et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer (Abs). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:S126.

106. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;51:213-4.
107. King CR, Mayo CS. Is the prostate alpha/beta ratio of 1.5 from Brenner & Hall a modeling artifact? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;47:536-359.
108. Brenner DJ, Hall EJ. In response to Drs King and Mayo: low alpha/beta values for prostate appear to be independent of modeling details. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;47:538-9.
109. Dale RG, Jones B. Is the alpha/beta for prostate tumors really low? In regard to Fowler et al., *IJROBP* 2001;50:1021-1031. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:1427-8.
110. Dale RD, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;43:639-45.
111. Scalliet P, Wambersie A. Which RBE for iodine 125 in clinical applications? *Radiotherapy and Oncology*. 1987;9:221-30.
112. Zellmer DL, Shadley JD, Gillin MT. Comparisons of measured biological response and predictions from microdosimetric data applicable to brachytherapy. *Radiation Protection Dosimetry*. 1994;52:395-403.
113. Ling CC, Li WX, Anderson LL. The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1995;32:373-8.
114. Wu CS, Kiauga P, Zaider M, Amols HI. Microdosimetric evaluation of relative biological effectiveness for 103Pd, 125I, 241Am, and 192Ir brachytherapy sources. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1996;36:389-697.
115. Wu CS, Zaider M. A calculation of the relative biological effectiveness of 125I and 103Pd brachytherapy sources using the concept of proximity function. *Medical Physics*. 1998;25:2186-9.
116. Chappell R, Fowler JF, Ritter MA. In response to Drs Dale and Jones. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:1428.
117. Lindsay PE, Moiseenko VV, Dyk JV, Battista JJ. The influence of brachytherapy dose heterogeneity on estimates of alpha/beta for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*. 2003;48:507-22.
118. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;55:194-203.
119. Levregün S, Jackson A, Zelefsky MJ, Skwarchuk MW, Venkatraman ES, Schlegel W, et al. Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer: pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;51:1064-80.
120. Kal HB, Gellekom MPV. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:1116-21.
121. Nickers P, Hermesse J, Deneufbourg JM, Vanbelle S, Lartigau E. Which alpha/beta ratio and half-time of repair are useful for predicting outcomes in prostate cancer? *Radiotherapy and Oncology*. 2010;97:462-6.
122. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52:6-13.
123. Wang JZ, Li XA, Yu CX, DiBiase SJ. The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:1101-8.

124. Williams SG, Taylor JM, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;68:24-33.
125. Proust-Lima C, Taylor JM, Sécher S, Sandler H, Kestin L, Pickles T, et al. Confirmation of a low alpha/beta ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;79:195-201.
126. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivities of low/middle/high-risk prostate cancer deduced from seven international primary institutional datasets (Abs). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;75:S81.
127. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta = 1.4 (0.9-2.2) Gy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82:e17-e24.
128. Leborgne F, Fowler J, Leborgne JH, Mezzera J. Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82:1200-7.
129. Nahum AE, Movsas B, Horwitz EM, Stobbe C, Chapman JD. Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer: implications for the alpha/beta ratio. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:391-401.
130. Carlson DJ, Stewart RD, Li XA, Jennings K, Wang JZ, Guerrero M. Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*. 2004;49:4477-91.
131. Bentzen SM, Ritter MA. The alpha/beta ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiotherapy and Oncology*. 2005;76:1-3.
132. Valdagni R, Italia C, Montanaro P, Lanceni A, Lattuada P, Magnani T, et al. Is the alpha-beta ratio of prostate cancer really low? A prospective, non-randomized trial comparing standard and hyperfractionated conformal radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;75:74-82.
133. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:6132-8.
134. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Matteo ACD, Roos DE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;55:943-55.
135. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Matteo ACD, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;66:1072-83.
136. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Matteo ACD, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;81:1271-8.
137. Wang J, Stewart R, Carlson D, Jennings K, Li X, Guerrero M. Reply to 'Comments on "Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*. 2005;50:L5-L8.
138. Wang JZ, Stewart RD, Carlson DJ, Jennings K, Li XA, Guerrero M. Reply to "Comments on "Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*. 2005;50:L5-8.

139. Brenner D. Fractionation and late rectal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;60:1013-5.
140. Brenner D, Armour E, Corry P, Hall E. Sublethal damage repair times for a late-responding tissue relevant to brachytherapy (and external-beam radiotherapy): implications for new brachytherapy protocols. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1998;41:135-8.
141. Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo GM, Sanguineti G, Borca VC. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiotherapy and Oncology*. 2004;74:21-32.
142. Haghghat A. Monte Carlo methods for particle transport. Boca Raton, Florida, EUA: CRC Press: Taylor & Francis Group; 2015.
143. Neumann V. Various techniques used in connection with random digits. 1951.
144. Lehmer D. Mathematical methods in large-scale computing units. *Annals of the Computation Laboratory of Harvard University*. 1951;26:141-6.
145. Khan H, Harris T. Estimation of particle transmission by random sampling 1951.
146. Khan H. Applications of Monte Carlo. Santa Monica, CA: Rand Corp, 1954 AECU-3259. RM-1237-AEC.
147. Cashwell E, Everett C, Turner G. A method of sampling certain probability densities without inversion of their distribution functions. Los Alamos: NM: Los Alamos Scientific Laboratory, 1973 LA-5407+4S.
148. Everett C, Cashwell E. A third Monte Carlo sampler. Los Alamos: NM: Los Alamos National Laboratory, 1983 LA-9721-MS.
149. Park S, Miller K. Random number generators: good ones are hard to find. *Communications of the ACM*. 1988;31:1192-201.
150. Brown F, Nagaya Y. The MCNP5 random number generator. Washington, DC: Los Alamos National Laboratory, 2002 Contract No.: LA-UR-02-3782.
151. Gentle J. Random number generation and Monte Carlo methods. 2<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Springer; 2003.
152. Fippel M. Basics of Monte Carlo simulations. In: Hendee W, editor. Monte Carlo techniques in radiation therapy. Imaging in medical diagnosis and therapy. Boca Raton, Florida, EUA: Taylor & Francis; 2013.
153. Press W, Teukolsky S, Vetterling W, Flannery B. Numerical recipes in C. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
154. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddengon BA, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment. *Medical Physics*. 2007;34:4818-53.
155. Berger M. Methods in Computational Physics. In: Fernbach S, Alder B, Rothenberg M, editors. Monte Carlo calculation of penetration and diffusion of fast charged particles. I. Nova Iorque: Academic Press; 1963.
156. Berger M, Seltzer S. ETRAN Monte Carlo code system for electron and photon transport through extended media. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 1973 Contract No.: CCC-107.
157. Briesmeister J. MCNP—A general Monte Carlo N -particle transport code, version 4A. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, 1993 Contract No.: LA-12625-M.
158. Nelson W, Hirayama H, Rogers D. The EGS4 Code System. Stanford Linear Accelerator Center: 1985 SLAC Report No. SLAC-265.



159. Almond P, Biggs P, Coursey B, Hanson W, Huq M, Nath R, et al. AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Medical Physics*. 1999;26:1847-70.
160. Faddegon B, O'Brien P, Mason D. The flatness of Siemens linear accelerator x-ray fields. *Medical Physics*. 1999;26:220-8.
161. Tacke M, Szymanowski H, Oelfke U, Schulze C, Nuss S, Wehrwein E, et al. Assessment of a new multileaf collimator concept using GEANT4 Monte Carlo simulations. *Medical Physics*. 2006;33:1125-32.
162. Team X-MC. MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Versão 5 2003 (última revisão 02-1-2008);I: Overview and Theory.
163. Denise B, Pelowitz. MCNPX USER'S MANUAL, Versão 2.6.0. 2008.
164. Group CSEW. ENDF-201: ENDF/B-VI summary documentation. 8ª ed. Center NND, editor. Nova York: Brookhaven National Laboratory report BNL-NCS-17541; 2000.
165. Cullen DE, Hubbell JH, Kissel L. EPDL97: The Evaluated Photon Data Library, '97 Version. Gaithersburg, MD 20899: National Institute of Standards and Technology; 1997.
166. Shultis JK, Faw RE. An MCNP Primer. In: Department of Mechanical and Nuclear Engineering KSU, Manhattan, KS 66506, editor. 2004-2010.
167. Reed A. MEDICAL PHYSICS CALCULATIONS WITH MCNP: APRIMER. Los Alamos National Laboratory, X-3 MCC, Texas A&M University, Dept. of Nuclear Engineering, 2007 Contract No.: LA-UR-07-4133.
168. Seltzer S. An Overview of ETRAN Monte Carlo Methods. In: Jenkins T, Nelson W, Rindi A, editors. Monte Carlo Transport of Electrons and Photons. Nova Iorque: Plenum Press; 1988.
169. Halbleib J. Structure and operation of the ITS code system. In: Jenkins T, Nelson W, Rini A, editors. Monte Carlo transport of electrons and photons. Nova Iorque: Plenum Press; 1988.
170. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Fisher HL. MIRD Pamphlet No.5: Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *Journal of Nuclear Medicine*. 1969;10:1969.
171. Protection ICoR. Report on the Task Group on Reference Man. Oxford: 1975.
172. Snyder WS, Ford MR, Warner DG. Revised estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. Society of Nuclear Medicine, 1978.
173. Kramer R, Zankl M, Williams G, Drexler G. The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte-Carlo methods, Part 1: The male (ADAM) and female (EVA) adult mathematical phantoms. GSF-National Research Center for Health and Environment, 1982.
174. Protection ICoR. Conversion coefficients for use in radiological protection against external radiation. Oxford: 1996.
175. Bouchet LG, Bolch WE, Weber DA, Atkins HL, Poston JW. MIRD Pamphlet No. 15: Radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. *Medical Internal Radiation Dose. Journal of Nuclear Medicine*. 1999;40:62S-101S.
176. Bouchet L, Bolch W, Blanco P, Wessels B, Siegel J, Rajon D, et al. MIRD Pamphlet No. 19: Absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multi-region models of the kidney. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44:1113-1117.
177. Farfán E, Han E, Huh C, Huston T, Bolch E, Bolch W. A revised stylized model of the extrathoracic and thoracic airways for use with the ICRP-66 respiratory tract model. *Health Physics*. 2004;86:337-52.
178. Han EY, Bolch W, Eckerman K. Revisions to the ORNL series of adult and pediatric computational phantoms for use with the MIRD schema. *Health Physics*. 2006;90:3376-56.
179. Lee C, Lee J-K. Computational anthropomorphic phantoms for radiation protection dosimetry: evolution and prospects. *Nuclear Engineering and Technology*. 2006;38:239-50.

180. Gibbs SJ, Pujol A, Chen TS, Malcon AW. Computer-simulation of patient dose from dental radiography. *Journal of Dental Research*. 1984;63:209.
181. Gibbs S, Pujol A, Chen T, Malcolm A, James A. Patient risk from interproximal radiography. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 1984;58:347.
182. Williams G, Zankl M, Abmayr W, Veit R, Drexler G. The calculation of dose from external photon exposures using reference and realistic human phantoms and Monte-Carlo methods. *Physics in Medicine and Biology*. 1986;31(449).
183. Zankl M, Veit R, Williams G, Schneider K, Fendel H, Petoussi N, et al. The construction of computer tomographic phantoms and their application in radiology and radiation protection. *Radiation Environmental Biophysics*. 1988;27(153).
184. Veit R, Zankl M, Petoussi N, Mannweiler E, Williams G, Drexler G. Tomographic anthropomorphic models, Part I: Construction technique and description of models of an 8-week-old baby and a 7-year-old child. GSF-National Research Center for Environment and Health, 1989.
185. Zubal I, Harrell C, Smith E, Rattner Z, Gindi G, Hoffe P. Computerized 3-dimensional segmented human anatomy. *Medical Physics*. 1994;21(299).
186. Dawson T, Caputa K, Stuchly M. A comparison of 60 Hz uniform magnetic and electric induction in the human body. *Physics in Medicine and Biology*. 1997;42:2319.
187. Kramer R, Vieira J, Khoury H, Lima F, Fuelle D. All about MAX: a male adult voxel phantom for Monte Carlo calculations in radiation protection dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*. 2003;48:1239-62.
188. Kramer R, Khoury H, Vieira J, Loureiro E, Lima V, Lima F, et al. All about FAX: a Female Adult voXel Phantom for Monte Carlo Calculation in Radiation Protection Dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*. 2004;49:5203-016.
189. Kramer R, Khoury H, Vieira J, Lima V. MAX06 and FAX06: update of two adult human phantoms for radiation protection dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*. 2006;51:3331-46.
190. Protection ICoR. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values. Oxford: Pergamon: 2002.
191. Kramer R, editor Effective dose ratios for the tomografic MAX and FAX phantoms. Americal Nuclear Society Topical Meeting in Monte Carlo; 2005; Chattanooga, TN.
192. Dimbylow P, editor The development of realistic voxel phantoms for electromagnetic field dosimetry. International workshop on voxel phantom development; 1995; Chilton, Reino Unido.
193. Dimbylow P. FDTD calculations of the whole-body averaged SAR in an anatomically realistic voxel model of the human body from 1 MHz to 1 GHz. *Physics in Medicine and Biology*. 1997;42:479.
194. Dimbylow P. Development of the female voxel phantom, NAOMI, and its application to calculations of induced current densities and electric fields from applied low frequency magnetic and electric fields. *Physics in Medicine and Biology*. 2005;50:1047.
195. Dimbylow P. Resonance behaviour of whole-body averaged specific energy absorption rate (SAR) in the female voxel model, NAOMI. *Physics in Medicine and Biology*. 2005;50:4053.
196. Xu X, Chao T, Bozkurt A. VIP-man: An image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the visible human project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Physics*. 2000;78:476.
197. Nipper J, Williams J, Bolch W. Creation of two tomographic voxel models of paediatric patients in the first year of life. *Physics in Medicine and Biology*. 2002;47:3143-64.
198. Lee C, Williams J, Lee C, Bolch W. The UF series of tomographic computational phantoms of pediatric patients. *Medical Physics*. 2005;32:3537-48.

199. Lee C, Lee C, Williams J, Bolch W. Whole-body voxel phantoms of paediatric patients—UF Series. *Physics in Medicine and Biology*. 2006;51:4649-61.
200. Protection ICoR. Adult reference computational phantoms ICRP. Oxfors, Reino Unido: 2009.
201. Saito K, Wittmann A, Koga S, Ida Y, Kamei T, Funabiki J, et al. Construction of a computed tomographic phantom for a Japanese male adult and dose calculation system. *Radiation Environmental Biophysics*. 2001;40:69-75.
202. Sato K, Noguchi H, Emoto Y, Koga S, Saito K. Japanese adult male voxel phantom constructed on the basis of CT images. *Radiation Protection Dosimetry*. 2007;123:337-44.
203. Sato K, Noguchi H, Endo A, Emoto Y, Koga S, Saito K. Development of a voxel phantom of Japanese adult male in upright posture. *Radiation Protection Dosimetry*. 2007;127:205-8.
204. Saito K, Koga S, Ida Y, Kamei T, Funabiki J. Construction of a voxel phantom based on CT data for a Japanese female adult and its use for calculation of organ doses from external electrons. *Japanese Journal of Health Physics*. 2008;43:122-30.
205. Nagaoka T, Watanabe S, Sakurai K, Kunieda E, Watanabe S, Taki M, et al. Development of realistic high-resolution whole-body voxel models of Japanese adult males and females of average height and weight, and application of models to radio-frequency electromagnetic-field dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*. 2004;49:1-15.
206. Zhang B, Ma J, Liu L, Cheng J. CNMAN: a Chinese adult male voxel phantom constructed from color photographs of a visible anatomical data set. *Radiation Protection Dosimetry*. 2007;124:130-6.
207. Zhang G, Liu Q, Luo Q. Monte Carlo simulations for external neutron dosimetry based on the visible Chinese human phantom. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52:7367-83.
208. Zhang G, Liu Q, Zeng S, Luo Q. Organ dose calculations by Monte Carlo modeling of the updated VCH adult male phantom against idealized external proton exposure. *Physics in Medicine and Biology*. 2008;53:3697-722.
209. Zhang G, Luo Q, Zeng S, Liu Q. The development and application of the visible Chinese human model for Monte Carlo dose calculations. *Health Physics*. 2008;94:118-25.
210. Zeng Z, Li J, Qiu R. Dose assessment for space radiation using a proton differential dose spectrum. *Journal of Tsinghua University (Science and Technology)*. 2006;46:374-6.
211. Li J, Qiu R, Zhang Z, Liu L, Zeng Z, Bi L, et al. Organ dose conversion coefficients for external nphoton irradiation using the Chinese voxel phantom (CVP). *Radiation Protection Dosimetry*. 2009;135:33-42.
212. Xu X. An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year histor. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59:R233-R302.
213. Segars W. Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom: Universidade da Carolina do norte; 2001.
214. ImageJ [Internet]. National Institutes of Health. 1997-2012. Available from: : <http://imagej.nih.gov/ij/>.
215. Saw CB LA, Komanduri K, Combine T, Huq S, Scicutella C. Determination of CT-to-density conversion relationship for image-based treatment planning systems. *Medical Dosimetry*. 2003;30:145-8.
216. Measurements ICoRuA. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. ICRU Report No. 44. Bethesda, MD: 1989.
217. Coursey SSPLRLMMJWB. New national air-kerma-strength standards for 125I and 103Pd brachytherapy seeds. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. 2003;108:337-58.
218. Hubbell JH, Seltzer SM [Internet]. Hubbell JH, Seltzer SM.
219. Kuyatt BTD. Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurements Results. NIST Technical note 1297. 1994.

220. Hubbell J. Review of photon interaction cross section data in the medical and biological context. *Physics in Medicine and Biology*. 1999;44:R1-R22.
221. Mainegra E, Capote R, López E. Radial dose functions for <sup>103</sup>Pd, <sup>125</sup>I, <sup>169</sup>Yb, and <sup>192</sup>Ir brachytherapy sources: an EGS4 Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*. 2000;45:703-17.
222. Capote EMR, editor *Dosimetric characterization of low energy brachytherapy sources: an EGS4 Monte Carlo study*. Second International Workshop on EGS; 2000; Tsukuba: Japan: KEK Proceedings.
223. Siebers JV, Keall PJ, Libby B, Mohan R. Comparison of EGS4 and MCNP4b Monte Carlo codes for generation of photon phase space distributions for a Varian 20100C. *Physics in Medicine and Biology*. 1999;44:3009-26.
224. Boyer A, Biggs P, Galvin J, Klein E, LoSasso T, Low D, et al. Basic applications of multileaf collimators. Madison, EUA: American Association of Physicists in Medicine, 2001 Contract No.: 50.
225. Wittenau AESv, Bergstrom PM, Jr, Cox LJ. Patient-dependent beam-modifier physics in Monte Carlo photon dose calculations. *Medical Physics*. 2000;27:935-46.
226. Jaffray DA, Battista JJ, Munro P, Fenster A. X-ray sources of medical linear accelerators: Focal and extrafocal radiation. *Medical Physics*. 1993;20:1417-27.
227. Tzedakis A, Damilakis JE, Varyeris H, Gourtsoyannis N. Influence of initial electron beam parameters on Monte Carlo calculated absorbed dose distributions for radiotherapy photon beams. *Medical Physics*. 2004;31:907-13.
228. Sheikh-Bagheri D, Rogers DWO. Sensitivity to megavoltage photon beam Monte Carlo simulations to electron beam and other parameters. *Medical Physics*. 2002;29:379-90.
229. Heath E, Seuntjens J. Development and validation of a BEAMnrc component for accurate Monte Carlo modelling of the Varian dynamic Millennium multileaf collimator. *Physics in Medicine and Biology*. 2003;48:4045-63.
230. Nath R, Bongiorni P, Chen Z, Gragnano J, Rockwell S. Relative biological effectiveness of <sup>103</sup>Pd and <sup>125</sup>I photons for continuous low-dose-rate irradiation of Chinese hamster cells. *Radiation Results*. 2005;163:501-9.
231. Keall P, Siebers J. The effect of dose calculation uncertainty on the evaluation of radiotherapy plans. *Medical Physics*. 1999;27:478-84.
232. Dewerd L, Ibbott G, Meigooni A, Mitch M, Rivard M, Stump K, et al. A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO. *Medical Physics*. 2011;38:782-801.
233. Weaver K. Anisotropy functions for <sup>125</sup>I and <sup>103</sup>Pd sources. *Medical Physics*. 1998;25:2271-8.
234. Ding GX. Dose discrepancies between Monte Carlo calculations and measurements in the buildup region for a high-energy photon beam. *Medical Physics*. 2002;29:2459-63.
235. Ding GX, Duzenli C, Kalach NI. Are neutrons responsible for the dose discrepancies between Monte Carlo calculations and measurements in the build-up region for a high-energy photon beam? *Physics in Medicine and Biology*. 2002;47:3251-61.
236. Abdel-Rahman W, Seuntjens JP, Verhaegen F, Deblois F, Podgorsak EB. Validation of Monte Carlo calculated surface doses for megavoltage photon beams. *Medical Physics*. 2005;32:286-98.
237. Kawrakov I. On the effective point of measurement in megavoltage photon beams. *Medical Physics*. 2006;33:1829-39.
238. Chibani O, Ma CM. On the discrepancies between Monte Carlo dose calculations and measurements for the 18 MV Varian photon beam. *Medical Physics*. 2007;34:1206-16.
239. Kitamura K, Shirato H, Shinohara N, Harabayashi T, Onimaru R, Fujita K, et al. Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensitymodulated radiation therapy

assisted with a fluoroscopic real time tumortracking system for prostate cancer: Preliminary results of a phase I/II study. *Cancer Journal*. 2003;9:268-76.

240. Kupelian P, Reddy C, Carlson T, Altsman K, Willoughby T. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53:904-12.

241. Leborgne F, Fowler J. Late outcomes following hypofractionated conformal radiotherapy vs. standard fractionation for localized prostate cancer: A nonrandomized contemporary comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;74:1441-6.

242. Livsey J, Cowan R, Wylie J, Swindell R, Read G, Khoo C, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: Five-year outcome analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:1254-9.

243. Rene N, Faria S, Cury F, David M, Duclos M, Shenouda G, et al. Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;77:805-10.

244. Ritter M, Forman J, Petereit D, Kupelian P, Wang D, Walker W, et al. Dose-per-fraction escalation for localized prostate cancer—A multi-institutional phase I/II trial (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;66:S11.

245. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Petereit D, Lawton C, Walker W, et al. A phase I/II trial of dose-perfraction escalation for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;69:S174.

246. Kupelian P, Thakkar V, Khuntia D, Reddy C, Klein E, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long-term outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;63:1463-8.

247. Wu J, Skarsgard D, El-Gayed A, Pervez N, Tai P, Brasher P, et al. 4-year outcomes of hypofractionated image-guide radiotherapy (55 Gy/16 fractions/4 weeks) for low and intermediate risk prostate cancer: A multicenter study (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78:S188-S9.

248. Zilli T, Jorcano S, Rouzaud M, Dipasquale G, Nouet P, Toscas J, et al. Twice-weekly hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with low-risk nodal involvement: Toxicity and outcome from a dose escalation pilot study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;81:382-9.

249. Martin J, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;69:1084-9.

250. Junius S, Haustermans K, Bussels B, Oyen R, Vanstraelen B, Depuydt T, et al. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiation Oncology*. 2007;2.

251. Kupelian P, Reddy C, Klein E, Willoughby T. Shortcourse intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Preliminary results on late toxicity and quality of life. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;51:988-93.

252. Reuther A, Willoughby T, Kupelian P. Toxicity after hypofractionated external beam radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) versus standard fractionation radiotherapy (78 Gy at 2.0 Gy per fraction) for localized prostate cancer (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;54:187-8.

253. Miralbell R, Molla M, Rouzaud M, Hidalgo A, Toscas J, Lozano J, et al. Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A sequential dose escalation pilot study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78:50-7.

254. Reddy K, Nelson B, McCammon R, Rusthoven K, Newman F, Kavanagh B, et al. Preliminary outcomes for treatment of high intermediate- and high-risk prostate cancer patients using pelvic intensity modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78:S376.
255. Quon H, Cheung P, Loblaw D, Morton G, Pang G, Szumacher E, et al. Hypofractionated concomitant intensity-modulated radiotherapy boost for high-risk prostate cancer: Late toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82:898-905.
256. Martinez A, Kestin L, Stromberg J, Gonzalez J, Wallace M, Gustafson G, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: The William Beaumont phase II dose-escalating trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;47:343-52.
257. Martinez A, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53:316-27.
258. Mate T, Gottesman J, Hatton J, Gribble M, Hollebeke LV. High dose-rate afterloading 192Iridium prostate brachytherapy: Feasibility report. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1998;41:525-33.
259. Martinez A, Demanes D, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;62:1322-31.
260. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 1997;44:237-44.
261. Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Wernecke K, Wiegel T, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *European Urology*. 2002;41:420-6.
262. Demanes D, Rodriguez R, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;61:1306-16.
263. Kalkner K, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: A 6-year follow-up. 2007. *2007;46:909-17*.
264. Kaprealian T, Weinberg V, Speight J, Gottschalk A, Roach M, Shinohara K, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Comparison of two different fractionation schemes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82:222-7.
265. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;48:675-81.
266. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Oh R, Yamada Y, Tanaka E, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;56:213-20.
267. Yoshioka Y, Konishi K, Oh R, Sumida I, Yamazaki H, Nakamura S, et al. High dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2006;80:62-8.

268. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;80:469-75.
269. Gustafson G, Demanes D, Rodriguez R, Mitchell C, Ravanera R, Edmundson G, et al. High dose rate (HDR) monotherapy for early stage prostate cancer: Toxicity results utilizing the common toxicity criteria (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57:S230-S1.
270. Grills I, Martinez A, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen P, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology*. 2004;171:1098-104.
271. Corner C, Rojas A, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;72:441-6.
272. Madsen B, Hsi R, Pham H, Fowler J, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;67:1099-105.
273. King C, Brooks J, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti J. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Interim results of a prospective phase II clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;73:1043-8.
274. Pham H, Song G, Badiozamani K, Yao M, Corman J, Hsi R, et al. Five-year outcome of stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP) for patients with low-risk prostate cancer (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78(S58).
275. Chen L, Suy S, Uhm S, Oermann E, Ju A, Chen V, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation Oncology*. 2013;8:58.
276. Bolzicco G, Favretto M, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urology*. 2013;13:49.
277. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiation Oncology*. 2013;107:153-8.
278. Pollack A, Walker G, Horwitz E, Price R, Feigenberg S, Konski A, et al. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013.
279. Kuban D, Nogueras-Gonzalez G, Hamblin L, Lee A, Choi S, Frank S, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation (Abstract). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78:S58-S9.
280. Hoffman K, Voong K, Pugh T, Skinner H, LB LL, Takiar V, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;88:1074-84.
281. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari M, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;79:1013-21.
282. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari M, Pinnarò P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;84:1172-8.

283. Bentzen S, Agrawal R, Aird E, Barrett J, Barrett-Lee P, Bliss J, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncology*. 2008;9:331-41.
284. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;75:9-17.
285. Kacprowska A, Jassem J. Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer: Review of phase III studies. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2012;17:66-70.



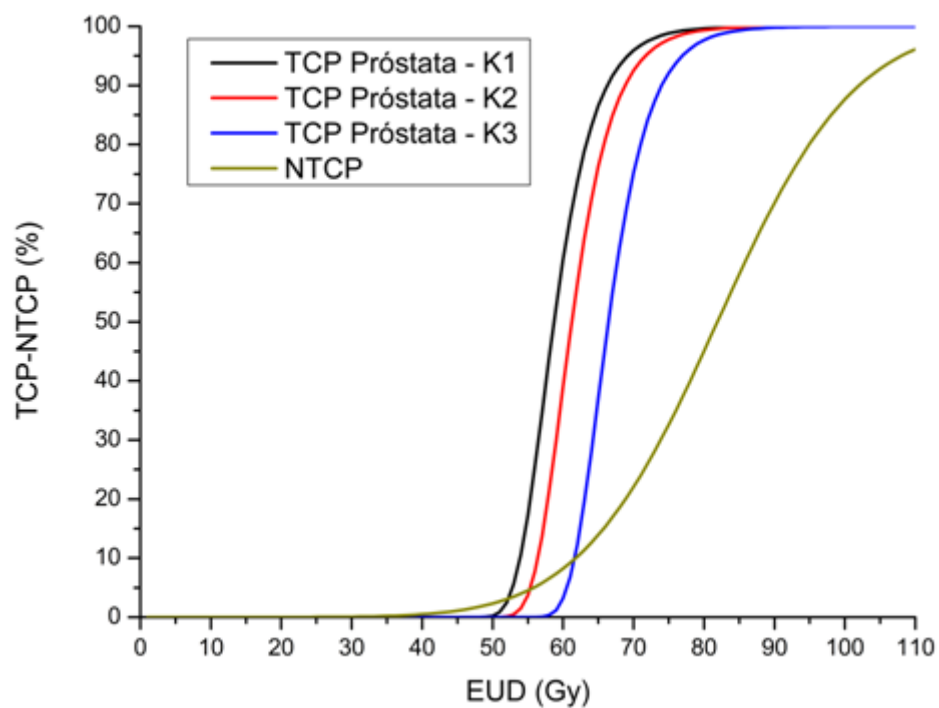
## Apêndice

Neste apêndice apresenta-se em forma de tabela (Tabela A) e gráfico (Figura A) a variação da TCP para os três grupos de risco do adenocarcinoma da próstata, caracterizados em função do número de células ( $K_1$ ,  $K_2$  e  $K_3$ ) da Tabela 4.1, assim como a NTCP para o reto enquanto órgão de risco em função da EUD administrada.

**Tabela A TPC para os três grupos de risco do adenocarcinoma da próstata e NTCP para o reto em função da EUD. Para EUDs abaixo de 40 Gy, as percentagens de TCP e NTCP são inferiores a 1%.**

EUD (Gy)	TCP $K_1$ (%)	TCP $K_2$ (%)	TCP $K_3$ (%)	NTCP (%)
40	0	0	0	0
41	0	0	0	1
42	0	0	0	1
43	0	0	0	1
44	0	0	0	1
45	0	0	0	1
46	0	0	0	1
47	0	0	0	2
48	0	0	0	2
49	0	0	0	2
50	0	0	0	2
51	1	0	0	3
52	2	0	0	3
53	6	0	0	3
54	11	1	0	4
55	17	4	0	5
56	26	8	0	5
57	35	14	0	6
58	44	21	0	7
59	52	30	1	7
60	60	39	3	8
61	68	48	7	9
62	74	56	12	10
63	79	64	20	11
64	83	71	28	13
65	87	76	37	14
66	89	81	46	15
67	92	85	55	17
68	93	88	63	19
69	95	91	69	20
70	96	93	75	22
71	97	94	80	24
72	98	95	84	26
73	98	96	87	28
74	98	97	90	30

75	99	98	92	33
76	99	98	94	35
77	99	99	95	37
78	99	99	96	40
79	100	99	97	42
80	100	99	98	45
81	100	100	98	48
82	100	100	99	50
83	100	100	99	53
84	100	100	99	55
85	100	100	99	58
86	100	100	99	61
87	100	100	100	63
88	100	100	100	65
89	100	100	100	68
90	100	100	100	70
91	100	100	100	72
92	100	100	100	74
93	100	100	100	76
94	100	100	100	78
95	100	100	100	80
96	100	100	100	82
97	100	100	100	83
98	100	100	100	85
99	100	100	100	86
100	100	100	100	88
101	100	100	100	89
102	100	100	100	90
103	100	100	100	91
104	100	100	100	92
105	100	100	100	93
106	100	100	100	94
107	100	100	100	94
108	100	100	100	95
109	100	100	100	96
110	100	100	100	96



**Figura A** Representação gráfica da TPC para os três grupos de risco do adenocarcinoma da próstata e NTCP para o reto em função da EUD.



# What do we know about the $\alpha/\beta$ for prostate cancer?

S. M. Oliveira

*Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campo Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal and MedicalConsult, SA, Campo Grande, 56-8°A, 1700-093 Lisbon, Portugal*

N. J. Teixeira<sup>a)</sup>

*Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campo Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal and Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, lote 4.69.01, 1900-096 Lisbon, Portugal*

L. Fernandes

*Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, lote 4.69.01, 1900-096 Lisbon, Portugal and Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande, 6, 2780-156 Oeiras, Portugal*

(Received 9 January 2012; revised 23 March 2012; accepted for publication 23 April 2012; published 17 May 2012)

Since last decade, the debate on the parameter which reflects prostate cancer sensitivity to fractionation in a radiotherapy treatment, the  $\alpha/\beta$ , has become extensive. Unlike most tumors, the low labeling indices (LI) and large potential doubling time that characterize the prostate tumor led some authors to consider that it may behave as a late responding tissue. So far, the existing studies with regard to this subject point to a low value of  $\alpha/\beta$ , around 2.7 Gy, which may be considered as a therapeutic gain in relation to surrounding normal tissues by using fewer and larger fractions. The aim of this paper is to review several estimates that have been made in the last few years regarding the prostate cancer  $\alpha/\beta$  both from clinical and experimental data, as well as the set of factors that have potentially influenced these evaluations. © 2012 American Association of Physicists in Medicine. [<http://dx.doi.org/10.1118/1.4712224>]

Key words: prostate cancer, radiobiology, alpha/beta ratio, radiotherapy

## I. INTRODUCTION

In radiotherapy (RT), the sensitivity to changes in fractionation can be quantified in terms of the  $\alpha/\beta$  ratio.<sup>1</sup> It is widely accepted that  $\alpha/\beta$  values for most human tumors are high (typically 10 Gy), showing lower fractionation sensitivity than late responding normal tissues (typically 3 Gy).<sup>2</sup> However, there are some exceptions, such as the melanoma<sup>3</sup> with  $\alpha/\beta$  of 0.6 Gy and some sarcomas<sup>4</sup> with  $\alpha/\beta$  of 0.4 Gy. Both tumors show low labeling indices (LI) and/or are slow growing, with a large potential doubling time ( $T_{\text{pot}}$ ).<sup>5</sup>

Prostate tumors show both low LI values (<3%) and a very large  $T_{\text{pot}}$  with a median of 42 days,<sup>6,7</sup> resulting in a low proportion of cycling cells. Thus, prostate tumors are expected to respond to changes in fractionation as a late responding tissue.<sup>8</sup> Several recent studies have reported low  $\alpha/\beta$  values for prostate cancer.<sup>9–28</sup> If this  $\alpha/\beta$  is proven to be lower than values estimated for late complications, then hypofractionated regimens are expected to improve the therapeutic ratio,<sup>8,29–36</sup> beyond the advantages on cost saving and patient convenience.

Nevertheless, the question of how low the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer is remains unanswered,<sup>37–39</sup> and many factors have been reported to contribute to the uncertainty about estimations of its value, such as heterogeneity of tumors<sup>10,40</sup> and interpatient variations,<sup>41,42</sup> influence of hypoxia,<sup>42</sup> onset of clonogenic cells repopulation,<sup>15,17,26,41,43,44</sup> repair during low-dose-rate brachytherapy (LDRBT),<sup>11,15,17,26,41,44</sup> value of the relative biological effectiveness (RBE) of permanent

implants,<sup>14,41,44,45</sup> variations with clinical stage,<sup>24–27,42</sup> edema resulting from the insertion of radioactive seeds into the prostate,<sup>17</sup> dose heterogeneity of brachytherapy (BT) implants,<sup>23,41</sup> biological effectiveness of external-beam radiotherapy (EBRT) and LDRBT,<sup>46</sup> relevance of parameters determined *in vitro* and its relation to the *in vivo* environment,<sup>18,42,47</sup> use of combined data from multiple institutions with different modalities,<sup>13</sup> and imprecision of data assessed with only one modality.<sup>20,23,27</sup> Therefore, despite large evidence exists in favor of a low  $\alpha/\beta$  ratio, caution must be taken when designing hypofractionated schedules, as small differences in its value may lead to marked changes in the calculated biologically effective dose (BED) delivered.

We will critically review the  $\alpha/\beta$  ratio estimations for prostate tumor by applying radiobiology knowledge to clinical outcome as well as experimental *in vitro* data exploiting factors which have been reported to influence evaluations. Derivations from randomized clinical trials of hypofractionation and a trial from hyperfractionation will be also reviewed.

## II. CLINICAL EVIDENCE OF A SMALL $\alpha/\beta$

Brenner and Hall<sup>9</sup> were the first to point out the clinical evidence that prostate cancer should have a low  $\alpha/\beta$  ratio. Two datasets on biochemical control—one from EBRT and other from LDRBT with <sup>125</sup>I implants—and the linear-quadratic (LQ) model were used for the analysis. These combined data were required to theoretically eliminate the  $\beta$

component from the LDRBT calculations (considering a complete repair of sublethal damage after LDRBT treatment) to estimate the  $\alpha$  parameter. The  $\beta$  parameter was then generated with the EBRT data, considering the equivalence on biochemical control achieved using EBRT doses of 70 Gy in 1.8–2.0 Gy per fraction and 145 Gy from  $^{125}\text{I}$  implants. An  $\alpha/\beta$  of 1.5 Gy (95% CI 0.8, 2.2) was derived from this analysis. Proposals for the  $\alpha/\beta$  ratio of prostate cancer of several investigators are summarized in Table I.

Fowler *et al.*<sup>11</sup> updated the comparison and analysis of Brenner and Hall<sup>9</sup> with a review of 17 clinical outcome papers in patients with prostate cancer treated either with EBRT or  $^{125}\text{I}$  or  $^{103}\text{Pd}$  implants. A direct analysis of the clinical data was performed to derive both the  $\alpha/\beta$  ratio and the half-time of repair ( $T_{1/2}$ ) of the prostate cancer. An  $\alpha/\beta$  of 1.49 Gy (95% CI 1.25, 1.76) was obtained. Chappell *et al.*<sup>19</sup> added Lukka *et al.*<sup>48</sup> results on the clinical outcome of patients treated with hypofractionated EBRT to the previous analysis.<sup>11</sup> An  $\alpha/\beta$  ratio of 1.44 Gy (95% CI 1.22, 1.76) was estimated, consistently with the first result.

Considering the equivalence on clinical outcomes of EBRT and LDRBT in the treatment of localized prostate cancer, King and Fowler<sup>12</sup> presented a simple analytical derivation of  $\alpha/\beta$  without fitting models to clinical data. By applying the LQ formalism for fractionated EBRT and permanent LDRBT, an  $\alpha/\beta$  of around 1.8 Gy considering  $^{125}\text{I}$  implants and around 2 Gy with  $^{103}\text{Pd}$  were derived.

### III. THE TUMOR HETEROGENEITY EFFECT

King and Mayo<sup>40</sup> made some remarks to the work of Brenner and Hall<sup>9</sup> due to its extremely low radiosensitivity ( $\alpha = 0.036 \text{ Gy}^{-1}$ ) leading to an unrealistic too low number of clonogens (15.3 with the LDRBT dataset and from 53.4 to 302.3 using the EBRT data). The authors argued that those values had no biological relevance and were inconsistent between LDRBT and EBRT. They proposed that a solid tumor would consist of a heterogeneous population of clonogens with a spectrum of radiosensitivities. An  $\alpha/\beta$  value of 4.96 Gy (95% CI 4.1, 5.6) was derived. Brenner and Hall<sup>10</sup> responded with a fully heterogeneous LQ model in which both  $\alpha$  and  $\beta$  were represented by independent Gaussian distributions, resulting in an  $\alpha/\beta$  of 2.1 Gy.

### IV. THE INFLUENCE OF RBE, DOSE HETEROGENEITY OF BT, REPOPULATION, AND $T_{1/2}$

Dale and Jones<sup>45</sup> criticized Brenner and Hall<sup>9</sup> and Fowler *et al.*<sup>11</sup> estimations for not taking into account the RBE of the radiation emitted by permanent implants of  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$ . The RBE contribution results in the enhancement of BED (Refs. 49 and 50) and is likely to be between 1.2 and 2.1 for  $^{125}\text{I}$  sources<sup>51–55</sup> and between 1.6 and 2.3 for permanent  $^{103}\text{Pd}$  implants.<sup>53–55</sup> Chappell *et al.*<sup>14</sup> recalculated the  $\alpha/\beta$  estimates of Fowler *et al.*<sup>11</sup> by combining RBEs for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  in the ranges (1.00, 1.20, 1.45) and (1.00, 1.20, 1.60, 1.75), respectively. It resulted in  $\alpha/\beta$  values between 0.68 Gy (95% CI 0.57, 0.79) and 1.81 Gy (95% CI 1.51, 2.15), considering only estimates with positive values of  $T_{1/2}$ .

To estimate the sensitivity of the  $\alpha/\beta$  ratio to dose heterogeneities resulting from  $^{125}\text{I}$  implants as well as to a set of radiobiological parameters, Lindsay *et al.*<sup>41</sup> equated the tumor control probabilities (TCPs) of EBRT and LDRBT for different values of  $\alpha$ ,<sup>56</sup>  $T_{\text{pot}}$ ,<sup>6,7</sup> RBE,<sup>53,55</sup> and total dose of EBRT treatments. They concluded that, without taking into account dose heterogeneity and interpatient variation, the actual value of  $\alpha/\beta$  is most likely underestimated and could be up to 12 Gy. Increasing RBE or  $T_{\text{pot}}$  values yielded to a decrease in the  $\alpha/\beta$  ratio. The largest variation occurred for changes in the RBE. In average, changes of RBE between 1.0 and 1.4 yielded a 7.2 Gy decrease in fitted  $\alpha/\beta$ .

Wang *et al.*<sup>15</sup> claimed that other investigators<sup>9–12,40</sup> have not only ignored the problem of the unrealistic clonogenic number (extremely low  $\alpha$  values) but also neglected the effect of repopulation of clonogenic cells in RT treatments. They argued that if  $T_{\text{pot}}$  has a median of 42 days,<sup>7</sup> repopulation would play a role in LDRBT treatments, such as  $^{125}\text{I}$  implants which treatment duration is protracted to more than 200 days. The generalized LQ model was applied to the clinical data compiled by Fowler *et al.*<sup>11</sup> and a new clinical dataset of EBRT (Ref. 57) taking into consideration the effects of dose-rate, sublethal damage repair, and clonogenic proliferation. An  $\alpha/\beta$  of  $3.1 \pm 0.5$  Gy was derived.<sup>15</sup> They also solved the problem of the extremely low radiosensitivity and unrealistic clonogenic cell number with an  $\alpha$  parameter of  $0.15 \pm 0.04 \text{ Gy}^{-1}$  and a clonogenic cell number ranging from  $10^6$  to  $10^7$ , depending on the patient risk level.

Kal and Van Gellekom<sup>17</sup> also took into account the influence of repopulation and added as a new factor the contribution of edema resulting from the insertion of radioactive seeds in the prostate. This edema has the effect of reducing the dose-rate and, therefore, the physical effective dose and the BED.<sup>58,59</sup> The reanalysis of the clinical data of Fowler *et al.*<sup>11</sup> resulted in an  $\alpha/\beta$  value from 3.1 to 3.9 Gy.

Fowler *et al.*<sup>43</sup> questioned the time delay ( $T_K$ ) for accelerated proliferation in tumors used by Wang *et al.*<sup>15</sup> and ranging from 0 to 28 days. They argued that if fast proliferating head and neck tumors present a  $T_K$  of 21–35 days<sup>60,61</sup> with a  $T_{\text{pot}}$  from 3.5 to 4.7 days,<sup>62,63</sup> the prostate cancer with a  $T_{\text{pot}}$  of 42 days,<sup>7</sup> would have a  $T_K$  value up to 10 times the  $T_K$  for head and neck tumors, approximately between 210 and 300 days. Considering these  $T_K$  values, the calculations<sup>9,11</sup> of the  $\alpha/\beta$  ratio of 1.2–1.5 Gy were practically unaltered.

Fowler *et al.*<sup>11</sup> used a generalization of the Brenner and Hall<sup>9</sup> model to determine a  $T_{1/2}$  of 1.90 h (95% CI 1.42, 2.86). Using this  $T_{1/2}$  and assuming no repopulation, Wang *et al.*<sup>15</sup> derived an  $\alpha/\beta$  of 1.5 Gy, consistent with the result of Fowler *et al.*<sup>11</sup> If, instead, repopulation is considered with a  $T_{\text{pot}}$  of 42 days, a  $T_{1/2}$  of 16 min is obtained, resulting in the reported<sup>15</sup>  $\alpha/\beta$  of  $3.1 \pm 0.5$  Gy. A longer  $T_{\text{pot}}$  of 62 days yielded a  $T_{1/2}$  of 48 min and an  $\alpha/\beta$  of 2.6 Gy. Kal and Van Gellekom<sup>17</sup> found a common  $T_{1/2}$  value of 0.5 h for BT and EBRT treatments in the range of the  $\alpha/\beta$  overlap.

Nickers *et al.*<sup>26</sup> used data of 328 patients treated with EBRT and BT boost from either LDRBT or high-dose-rate brachytherapy (HDRBT). The equivalence of dose was established using the incomplete repair model of Dale<sup>64</sup>

TABLE I. Summary of the reported  $\alpha/\beta$  values for prostate cancer.

$\alpha/\beta$ (Gy)	Source of the data	Assumptions/comments	References
1.5 (95% CI 0.8, 2.2)	FFBF of EBRT + LDRBT	Complete repair after LDRBT No tumor repopulation Biochemical control equivalence of EBRT and LDRBT RBE of permanent implants = 1 Homogeneity of tumor and dose Data collected from different institutions for multiple modalities	9
1.49 (95% CI 1.25, 1.76)	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Brenner and Hall (Ref. 9) except for the use of an exponential repair rate of tumor for LDRBT, $\mu$	11
1.44 (95% CI 1.22, 1.76)	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as above	19
$\sim 1.8$ ( $^{125}\text{I}$ ), $\sim 2$ ( $^{103}\text{Pd}$ )	No fit to data	The same as Brenner and Hall (Ref. 9) but with no fit to clinical data	12
4.96 (95% CI 4.1, 5.6)	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Brenner and Hall (Ref. 9) except for the use of an $\alpha$ represented by a distribution of values	40
2.1	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Brenner and Hall (Ref. 9) except for the use of $\alpha$ and $\beta$ represented by independent distributions of values	10
0.68 (95% CI 0.57, 0.79) to 1.81 (95% CI 1.51, 2.15)	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Fowler <i>et al.</i> (Ref. 11) except for the RBE of permanent implants: RBE ( $^{125}\text{I}$ ) = (1.00, 1.20, 1.45), RBE ( $^{103}\text{Pd}$ ) = (1.00, 1.20, 1.60, 1.75)	14
Nominal parameter values: 2.1–12.3 (all DVHs) 2.1–3.8 (better implants) 1.0–1.8 (uniform doses)	LDRBT DVHs: Uniform doses of 120, 144 or 160 Gy; four clinical preimplant; four clinical postimplant	Exponential repair rate of tumor, $\mu = 0.693 \text{ h}^{-1}$  TCP (EBRT) = TCP (LDRBT) Nominal parameter values: RBE = 1.4, $T_{\text{pot}} = 45 \text{ d}$ , $\alpha = 0.2 \text{ Gy}^{-1}$ , D (EBRT) = 70 Gy	41
Ranges of parameter values: 1.1–12.3 (better implants) 0.7–6.3 (uniform doses)		Ranges of parameter values: RBE = 1.2–1.6, $T_{\text{pot}} = 25\text{--}65 \text{ d}$ , $\alpha = 0.05\text{--}0.3 \text{ Gy}^{-1}$ , D (EBRT) = 66–80 Gy	
3.1 $\pm$ 0.5	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Fowler <i>et al.</i> (Ref. 11) except for the tumor repopulation starting at $T_k = 0$ or 28 d, $T_{\text{pot}} = 42 \text{ d}$	15
3.1–3.9	FFBF of EBRT + LDRBT	The same as Wang <i>et al.</i> (Ref. 15) except for Exponential repair rate of tumor for LDRBT, $\mu = 1.386, 0.693, 0.347 \text{ h}^{-1}$ Edema resulting from the insertion of the radioactive seeds, $R_0 = 1.09$ and $\lambda_{\text{edema}} = 0.0032 \text{ h}^{-1}$	17
3.41 (95% CI 2.56, 4.26) ( $T_{1/2} = 1.9 \text{ h}$ ) 5.87 (95% CI 4.67, 7.07) ( $T_{1/2} = 1.5 \text{ h}$ )	FFBF of EBRT + LDRBT or HDRBT boost	Exponential repair rate of tumor for LDRBT, $\mu = 0.462, 0.365 \text{ h}^{-1}$  BED equivalence of EBRT + LDRBT boost and EBRT + HDRBT boost ( $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ ) RBE of permanent implants = 1 Homogeneity of dose Use of data from matching rather than from randomized controlled trial	15
Nominal parameter values: >30 (95% CI 5.2, >50)	FFBF of EBRT + LDRBT	Nominal parameter values: RBE = 1, $T_{\text{pot}} = 45 \text{ d}$ , $T_{1/2} = 1 \text{ h}$ Ranges of parameter values: RBE = 1–2.0, $T_{\text{pot}} = 30\text{--}90 \text{ d}$ , $T_{1/2} = 0.5\text{--}2 \text{ h}$ Homogeneity of dose Use of data from matching rather than from randomized controlled trial	15
Ranges of parameter values: >30 (95% CI 0.6–6.5, >50)			
1.2 (95% CI 0.03, 4.1)	FFBF of EBRT + HDRBT boost	Complete repair after HDRBT Homogeneity of dose Use of data from matching rather than from randomized controlled trial Short follow-up Small sample size	13
3.1 (68% CI 1.5, 5.7)	FFBF of EBRT + HDRBT boost and EBRT alone	Exponential repair rate of tumor for HDRBT (Ref. 15), $\mu = 2.599 \text{ h}^{-1}$ Clonogen number (Ref. 15), $K = 1.6 \times 10^6\text{--}1.1 \times 10^7$ Homogeneity of dose	16
3.7 (95% CI 1.1, $\infty$ ) (EBRT)	FFBF of EBRT + HDRBT boost and EBRT alone	Equivalence of EBRT and HDRBT in terms of dose and dose-rate effects	23
2.6 (95% CI 0.9, 4.8) (EBRT + HDRBT)		Data collected from different institutions for multiple modalities	

TABLE I. (Continued)

$\alpha/\beta$ (Gy)	Source of the data	Assumptions/comments	References
4.5 (95% CI 1.6, 8.7) (EBRT + 120% HDRBT increase)			
1.55 (95% CI 0.46, 4.52)	FFBF of EBRT	Data collected from different institutions	27
1.4 (95% CI 0.9, 2.2)	FFBF of EBRT	Data collected from different institutions	25
	(standard + hypofractionation)		
1.86 (95%CI 0.7, 5.1)	FFBF of EBRT	No tumor repopulation	28
	(standard + hypofractionation)		
2.1 Gy	FFBF of EBRT	Tumor repopulation by 1 week with dose equivalent of proliferation of 0.25 Gy/d (Ref. 130)	28
	(standard + hypofractionation)		
8.5 (well-oxygenated clonogens)	Radiosensitivity parameters from prostate tumor cell lines	Hypoxic microenvironment in prostate tumor, $OER_x = 1.75$ and $OER_\beta = 13.25$	42,71
50.3 (hypoxic clonogens)		Interpatient heterogeneity of intrinsic radiosensitivity, $\sigma_x$ $\beta$ -component contributes insignificantly for the total cell killing Average values of $\alpha$ and $\beta$ from prostate tumor cell lines, $\alpha = 0.26 \pm 0.06 \text{ Gy}^{-1}$ and $\beta = 0.0312 \pm 0.0064 \text{ Gy}^{-2}$ Complete repair after LDRBT Clonogen number, $K = 5 \times 10^6$ (for LDRBT) and $K = 10^6$ to $10^7$ (for EBRT) Different details of the several experimental protocols No correction for dose-rate effects	
3.3 (68% CI 1.9, 5.8) <sup>a</sup>	Radiosensitivity parameters from prostate tumor cell lines	Different details of the several experimental protocols Correction for dose-rate effects, G computed with $T_{1/2} = 0.01$ (LNCaP), 8.4 (PPC-1), 8.9 (TSU-Pr1), 5.7 (DU-145), 6.6 (PC-3) h for survival data for several dose rates and $T_{1/2} = 2$ h for survival data for only HDR exposure	18,75
1.12 (95% CI -3.3, 5.6)	FFBF of EBRT randomized trial comparing two different schedules (Ref. 48) (20 F $\times$ 2.62 Gy vs 33 F $\times$ 2 Gy)	The steepness of the dose-response relationship for a fixed fraction size is known No effect of increasing overall time from 4 to 6.5 weeks on tumor control	20
0.65 (95% CI -1.4, 2.8)	FFBF of EBRT randomized trial comparing two different schedules (20 F $\times$ 2.75 Gy vs 32 F $\times$ 2 Gy)	The same as above	22
8.3 (95% CI 0.7, 16)	FFBF of EBRT prospective non-randomized trial comparing two different schedules (Ref. 76) (daily 35-38 F $\times$ 2 Gy vs 2 $\times$ daily 58-69 F $\times$ 1.2 Gy)	Assume $\alpha/\beta = 10$ Gy for isoeffectiveness of the two regimens The steepness of the dose-response relationship for a fixed fraction size is known The outcome after hyperfractionated treatments can be influenced by incomplete repair	20

Note: CI = confidence interval; FFBF = freedom from biochemical failure; EBRT = external-beam radiotherapy; LDRBT = low-dose-rate brachytherapy; RBE = relative biological effectiveness; DVH = dose-volume histogram; TCP = tumor control probability;  $T_{1/2}$  = half-time of repair;  $T_{pot}$  = potential doubling time; D = prescribed total dose;  $T_k$  = time after the starting of treatment at which repopulation begins; BED = biological effective dose; HDRBT = high-dose-rate brachytherapy; OER = oxygen enhancement ratio; G = Lea-Catcheside dose-protraction factor.

<sup>a</sup>For details on reported parameters see Table II.

assuming<sup>15</sup> an  $\alpha/\beta$  of 3 Gy and a  $T_{1/2}$  of 1.5 h. Equivalence on biochemical control between the two groups was accessed and confirmed via a Cox proportional hazards analysis consistent with the fitted parameters. Data fitted well an  $\alpha/\beta$  of 3.41 Gy (95% CI 2.56, 4.26) and a  $T_{1/2}$  (Ref. 11) of 1.9 h, and also an  $\alpha/\beta$  of 5.87 Gy (95% CI 4.67, 7.07) for a  $T_{1/2}$  of 1.5 h. The  $\alpha/\beta$  result did not vary with the three different prognostic groups of prostate cancer.

Shaffer *et al.*<sup>44</sup> estimated the  $\alpha/\beta$  value for low and low-intermediate risk prostate cancer patients treated with EBRT or LDRBT. Patients were matched for the same outcome-associated risk factors and follow-up time. The LQ formulation including the repopulation factor was used to find the best fitting-values of  $\alpha/\beta$  considering RBE = 1,  $T_{pot} = 45$  d,

and  $T_{1/2} = 1$  h. This fit yielded an  $\alpha/\beta$  value higher than 30 Gy with a lower confidence limit of 5.2 Gy. Varying parameters to extreme values, the  $\alpha/\beta$  best-fit was still higher than 30 Gy with a minimum lower confidence limit of 0.6 Gy for RBE = 2,  $T_{pot} = 45$  d, and  $T_{1/2} = 1$  h, and a maximum of 6.5 Gy for RBE = 1,  $T_{pot} = 30$  d, and  $T_{1/2} = 0.5$  h.

## V. THE CONTRIBUTION OF HDRBT BOOSTS

Interposing previous results, D'Souza and Thames<sup>46</sup> questioned the equivalence of clinical outcomes of EBRT and LDRBT treatments regarding the tumor control definition and prescribed dose. In order to overcome the inherent uncertainties of combining different datasets of LDRBT



and EBRT (different dose distributions and specifications, derivation of data from different institutions yielding potential differences in responses to staging and scoring, and possible differences in RBEs of permanent implants), Brenner *et al.*<sup>13</sup> analyzed outcomes from EBRT treatments plus HDRBT boosts reported by Martinez *et al.*<sup>65</sup> In the HDRBT protocol, treatment was delivered in two or three implants of <sup>192</sup>Ir escalated from 5.5 to 6.5 Gy (three implants) and from 8.25 to 10.5 Gy (two implants). Analysis was performed using standard models of tumor cure based on Poisson statistics combined with the LQ formalism. The authors found an  $\alpha/\beta$  value of 1.2 Gy (95% CI 0.03, 4.1) which they claimed consistent with previous estimations.

One year later, Wang *et al.*<sup>16</sup> reanalyzed the data from Martinez *et al.*<sup>65,66</sup> with a longer follow-up, allowing for maturity and stability in the data and a new clinical dataset<sup>57,67</sup> from EBRT dose-escalation to determine the standard uncertainties of parameters. Using the same formalism as before,<sup>15</sup> an  $\alpha/\beta$  ratio of 3.1 Gy (68% CI 1.5, 5.7) was reported by these authors.

To avoid dose inhomogeneity, Williams *et al.*<sup>23</sup> made an attempt to estimate the prostate cancer  $\alpha/\beta$  ratio by considering only EBRT data of a total of 3756 patients with a range of fraction sizes. The  $\alpha/\beta$  ratios were estimated via a proportional hazards model stratified by risk severity and institution. Using biochemical failure as an endpoint resulted in an  $\alpha/\beta$  estimate of 3.7 Gy (95% CI 1.1,  $\infty$ ). Despite the large sample size and fractionation schedules, the use of EBRT data alone showed a high level of uncertainty, although the tendency for low  $\alpha/\beta$  values. Incorporating in the analysis a small number of HDRBT boost patients (185 patients), the precision of the estimation was improved to 2.6 Gy (95% CI 0.9, 4.8). To access the sensitivity of the previous estimation to the addition of the HDRBT data, authors also assumed that the effective tumor dose for each high-dose-rate fraction was higher than the prescribed dose. With a 20% increment in the fraction dose, the  $\alpha/\beta$  ratio increased to 4.5 Gy (95% CI 1.6, 8.7).

## VI. THE USE OF EBRT DATA ALONE

To overcome the large uncertainties found in Williams *et al.*<sup>23</sup> estimation of the  $\alpha/\beta$  ratio by using only EBRT data, Proust-Lima *et al.*<sup>27</sup> avoided to use the conventional binary failure endpoint to access outcome by incorporating a multivariable modeling approach focused on the prostate-specific antigen (PSA) values after treatment. PSA measures were accessed in a total of 5093 patients with localized prostate cancer treated with EBRT. The total dose of EBRT and the sum of square doses-per-fraction were associated with long-term PSA rise. An estimate of 1.55 Gy (95% CI 0.46, 4.52) was obtained with this approach.

Miralbell *et al.*<sup>24,25</sup> collected data from 5969 patients treated with EBRT standard fractionation (40%) and hypofractionation (60%) with 2.7–6.7 Gy per fraction. Primary endpoint was biochemical no evidence of disease (bNED) using Phoenix definition. The value of the estimated  $\alpha/\beta$  ratio was 1.4 Gy (95% CI 0.9, 2.2). No major differences were found in the  $\alpha/\beta$  value for the different risk groups.

Leborgne *et al.*<sup>28</sup> reported a low  $\alpha/\beta$  derived from the outcome of patients treated with hypofractionated EBRT delivered in 3.0–3.15 Gy fractions and patients treated with standard fractionation. The parameter value which better matched the actuarial bNED at 5 years was 1.86 Gy (95% CI 0.7, 5.1).

## VII. THE INFLUENCE OF HYPOXIA

Nahum *et al.*<sup>42</sup> proposed a model of prostate cancer response to ionizing radiation by applying biological factors which may influence the intrinsic radiosensitivity of the aerobic tumor clonogens. A model of TCP incorporating both interpatient variation of intrinsic radiosensitivity and the effect of hypoxia was used together with average values of radiosensitivity ( $\alpha$  and  $\beta$ ) published for prostate cancer cell lines (see Table II and Table I from Nahum *et al.*<sup>42</sup>). To account for hypoxia, oxygen enhancement ratio (OER) factors of 1.75 and 3.25 were used for  $\alpha$  and  $\beta$ -inactivation, respectively.<sup>68,69</sup> An  $\alpha/\beta$  ratio of 8.5 Gy was derived for well-oxygenated cells and of 15.5 Gy for hypoxic cells. Orton<sup>70</sup> commented on Nahum *et al.*<sup>42</sup> results claiming that these authors used an incorrect value of  $\beta$  for hypoxic cells. The correction of this parameter resulted in a much higher  $\alpha/\beta$  ratio of 50.3 Gy for hypoxic cells.<sup>71</sup> The report of Nahum *et al.*<sup>42</sup> was also criticized by Wang *et al.*<sup>47</sup> who, among other factors, objected about the relevance and reliability of the *in vitro* data. In disagreement with the relation between the decreased radiosensitivity due to hypoxia and the  $\alpha/\beta$  ratio, Fowler<sup>33</sup> referred that its significance with respect to the  $\alpha/\beta$  values is unknown and speculated that hypoxia might slow down proliferation leading to a decrease in the  $\alpha/\beta$  value. On the other hand, Carlson *et al.*<sup>18</sup> claimed that Nahum *et al.*<sup>42</sup> made no attempt to correct for dose-rate effects and that radiosensitivity parameters of PC3 cell line from Leith *et al.*<sup>72</sup> were incorrectly reported. The reanalysis of Carlson *et al.*<sup>18</sup> of the *in vitro* data suggested that the  $\alpha/\beta$  ratios reported by Nahum *et al.*<sup>42</sup> were too high (see Sec. VIII).

## VIII. THE CONTRIBUTION OF THE *IN VITRO* STUDIES

Table II summarizes *in vitro* survival data for six cell lines.<sup>72–74</sup> Reported  $\alpha/\beta$  ratios are between 1.2 and 34.0 Gy. If removing the data from LnCap cell line which yields the highest  $\alpha/\beta$  values, remainder will lie between 1.2 and 8.8 Gy which are within the range of the clinical derived values. Carlson *et al.*<sup>18</sup> reanalyzed survival data<sup>72–74</sup> for the six prostate cancer cell lines presented in Table II in a total of 10 datasets using LQ survival model. Paired bootstrap for regression was used to compute 95% confidence intervals. Attempt was made to correct for dose-rate effects. Estimates<sup>75</sup> of  $\alpha/\beta$  ranged from 1.1 to 6.29 Gy, with a geometric mean of 3.3 Gy and corresponding standard deviation (SD) of 1.9–5.8 Gy. These investigators concluded that estimates of the  $\alpha/\beta$  ratio derived from *in vitro* and clinical data are consistent with an  $\alpha/\beta$  ratio less than about 3–4 Gy.

TABLE II.  $\alpha$  and  $\beta$ -coefficients reported for six human prostate cancer cell lines.

Cell line	$\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	$\beta$ (Gy <sup>-2</sup> )	$\alpha/\beta$ (Gy)	References	$\alpha/\beta$ (Gy) Reported <sup>a</sup> by Carlson (Ref. 18)
PC-3	0.487	0.055	8.8	72	4.93 (95% CI 3.17, 7.51)
	0.241	0.069	3.5	73	3.09 (95% CI 2.22, 4.15)
	0.064	0.017	3.7	74	4.11 (95% CI 2.51, 5.72)
DU-145	0.155	0.0521	2.9	72	3.11 (95% CI 2.33, 3.36)
	0.099	0.009	11	74	6.29 (95% CI 4.09, 9.74)
	0.313	0.048	6.5	73	5.71 (95% CI 2.90, 15.51)
LnCaP	0.29	0.013	22.3	74	1.09 (95% CI 1.06, 1.36)
PPC-1	0.1	0.026	3.8	74	2.49 (95% CI 1.89, 3.05)
TSU-Pr1	0.115	0.015	7.7	74	4.72 (95% CI 2.42, 10.69)
TSU	0.062	0.05	1.2	73	1.80 (95% CI 0.65, 3.42)

<sup>a</sup>Best estimates of  $\alpha/\beta$  derived from the reanalyses of the published data reported by Carlson *et al.* (Ref. 18).

## IX. ESTIMATIONS FROM HYPERFRACTIONATION RESULTS

Valdagni *et al.*<sup>76</sup> reported on a prospective nonrandomized trial using conventional 2 Gy daily treatments vs 1.2 Gy twice a day. Hyperfractionation reduced late toxicities and yielded a better biochemical control inconsistent with a low  $\alpha/\beta$  ratio. Bentzen and Ritter<sup>20</sup> applied a method to determine the  $\alpha/\beta$  ratio and its 95% confidence interval for two nonisoeffective regimens since the steepness of the dose–response curve was known. The estimate of the slope of the dose–response curve of Cheung *et al.*<sup>77</sup> was used. The  $\alpha/\beta$  value was calculated from the hazard ratios reported by Valdagni *et al.*<sup>76</sup> resulting in an estimate of 8.3 Gy (95% CI 0.7, 16). Bentzen and Ritter<sup>20</sup> claimed that this confidence interval cannot exclude the low values of  $\alpha/\beta$  and suggested that the hypofractionated schedule might suffer from incomplete repair.

## X. ESTIMATIONS FROM HYPOFRACTIONATION RANDOMIZED TRIALS

Lukka *et al.*<sup>48,78</sup> randomized 936 patients treated with 20 fractions of 2.62 Gy (short arm) vs 33 fractions of 2 Gy (long arm) of EBRT. At 5-year follow-up, biochemical or clinical failure probability was higher in the short arm (60%) compared with the long arm (53%), although the total hypofractionated dose was too low to give equality with the controlled arm.<sup>33</sup> There were no differences in the overall survival or in late toxicity. Applying the same method as for the Valdagni *et al.*<sup>76</sup> trial in combination with the hazard ratio and its 95% confidence limits to the Lukka *et al.*<sup>48</sup> results yielded an  $\alpha/\beta$  of 1.12 Gy (95% CI –3.3, 5.6).

Another randomized trial on hypofractionation was performed by Yeoh *et al.*<sup>21,22,79</sup> in which hypofractionated schedules of 20 fractions of 2.75 Gy were compared with regimens of 32 fractions of 2 Gy for a total of 217 patients. At 90 months follow-up, biochemical relapse-free survival for the hypofractionated and conventional groups was 53% and 44% using the Phoenix criteria, respectively.<sup>22</sup> The estimation of the  $\alpha/\beta$  ratio was, as previous, made upon the slope of the prostate cancer dose–response curve resulting in a value of 2.2 Gy (95% CI –6.0, 10.6) from Yeoh *et al.*,<sup>21</sup>

with a median follow-up of 48 months and 0.65 Gy (95% CI –1.4, 2.8) with the updated results of Yeoh *et al.*<sup>22</sup> at 90 months follow-up. Both datasets<sup>21,48</sup> exemplify the problem of identifying  $\alpha/\beta$  values within clinically relevant 95% confidence intervals, although the considerable reduction in the interval width with the longer follow-up results of Yeoh<sup>22</sup> trial. Also, the estimations of Bentzen and Ritter<sup>20</sup> and Yeoh *et al.*<sup>21,22</sup> assume that the dose–response relationship for a fixed fraction size is known and do not take into account the effect of increasing the overall time from 4 weeks with the hypofractionated schedules to 6.5 weeks with the conventional fractionated regimens.

Pollack *et al.*<sup>80,81</sup> randomized 303 patients of intermediate and high risk prostate cancer treated with 26 fractions of 2.7 Gy or 38 fractions of 2 Gy. The rationale for the design of the hypofractionated schedule was based on the potential therapeutic gain assuming an  $\alpha/\beta$  ratio of 1.5 Gy. Investigators reported no differences between the two regimens in relation to patient outcome or toxicity at a median follow-up of 39 months. They also concluded that if no difference exists between the two arms with longer follow-up, the  $\alpha/\beta$  ratio could be above 3 (possibly 6.5 or even higher).

## XI. FEASIBILITY OF THE HYPOFRACTIONATION REGIMENS

Clinical studies of hypofractionated treatments of prostate cancer have shown that this modality is safe and effective. Nonrandomized studies of moderately hypofractionated EBRT (2.5–4 Gy fractions) delivered mainly by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) or 3D-conformal radiotherapy have reported biochemical outcomes comparable with that achieved with conventional fractionated RT (Refs. 82–92) and with limited rectal and bladder late complications.<sup>82–95</sup> Reported median follow-up time varied from 19 to 51 months. Publications on prostate cancer patients treated with conventional fractionated EBRT combined with hypofractionated IMRT boosts<sup>96</sup> of 2 fractions of 5–8 Gy (median follow-up of 63 months) or with concomitant boosts<sup>97,98</sup> in 28 fractions of 2.5 Gy and 25 fractions of 2.7 Gy (median follow-up of 46 and 39 months, respectively) concluded that these treatments were feasible and well tolerated. The results on EBRT treatments in combination

with HDRBT boosts<sup>65,66,99–105</sup> with median follow-up ranging from 40 to 105 months (2 fractions  $\times$  5–15 Gy, 3 fractions  $\times$  3–6.5 Gy, or 4 fractions  $\times$  3–6 Gy) and extreme hypofractionated treatments of HDRBT delivered as monotherapy<sup>106–112</sup> at median follow-up of 22–65 months (3 fractions  $\times$  10.5 Gy, 4 fractions  $\times$  8.5–9.5 Gy, 6 fractions  $\times$  6.75–7 Gy, 8 fractions  $\times$  6 Gy, or 9 fractions  $\times$  6 Gy) or stereotactic body radiosurgery<sup>113–115</sup> with median follow-up varying from 33 to 60 months (5 fractions  $\times$  6.7–7.25 Gy) have been revealing high rates of biochemical control associated with low morbidity. Analysis of the results of hypofractionated conformal carbon ion RT (Ref. 116) delivered in 20 fractions of 3.3 Gy also yielded satisfactory biochemical control and minimal morbidity at median follow-up of 30 months. On the other hand, if some recent studies have reported equivalence in biochemical outcome and/or complication rates when comparing 26 fractions of 2.7 Gy with 38 fractions of 2 Gy (Pollack *et al.*,<sup>81</sup> median follow-up: 39 months; Turaka *et al.*,<sup>117</sup> median follow-up: 55 months) or 30 fractions of 2.4 Gy with 42 fractions of 1.8 Gy (Kuban *et al.*,<sup>118</sup> median follow-up: 58 months for the hypofractionation regimens and 55 months for the conventional), others revealed equivalence in late toxicity with superior outcome in the hypofractionated schedule as delivered in 20 fractions of 3.1 Gy vs 40 fractions of 2 Gy (Arcangeli *et al.*,<sup>119,120</sup> median follow-up: 32 months for the hypofractionation regimens and 35 months for the conventional). Despite differences in dose prescription, delivery methods, patient selection according to prognostic factors, short follow-up in many studies, and the use of androgen deprivation therapy in some patients, the clinical experience with hypofractionation seems to be consistent with a low  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer.

## XII. THE $\alpha/\beta$ VALUE FOR PROSTATE CANCER

Five years ago, in 2007, a review of the  $\alpha/\beta$  values reported to that date was published by Daşu.<sup>37</sup> However, several reports were published ever since with new estimations for the prostate cancer  $\alpha/\beta$ .<sup>22,23,25–28,44</sup> Similarly, several studies comparing the biochemical outcome and late toxicity in patients treated with hypofractionation and conventional regimens are now available, showing the feasibility of hypofractionation

used to treat prostate cancer by radiation.<sup>22,24,25,28,48–52</sup> Although the first estimations from randomized trials have drawn the idea of a low  $\alpha/\beta$  value for prostate cancer,<sup>20,21</sup> the associated large width of the 95% confidence intervals indicated a considerable uncertainty related with such evaluations. Now, datasets reflecting longer follow-up allowed to substantially reduce these margins.<sup>22</sup> For example, Yeoh *et al.*<sup>21</sup> reported a value of 2.2 Gy (95% CI –6.0, 10.6) in 2006 at 48 months follow-up which was reduced to 0.65 Gy (95% CI –1.4, 2.8) with a longer follow-up of 90 months in 2011,<sup>22</sup> Miralbell *et al.*,<sup>25</sup> in 2012, found a value of 1.4 Gy (95% CI 0.9, 2.2) through the assembly of seven different datasets in a total of 5969 patients with a median follow-up of 41 months in 40 patients, 52 months in 403, and more than 60 months in the remaining.

Figure 1 shows a summary of the reported  $\alpha/\beta$  values published with the corresponding 95% CI limits. Studies reported after the review of Daşu<sup>37</sup> are highlighted with the references in bold. An arithmetic mean of all these reports yielded an  $\alpha/\beta$  average of 2.73 Gy with a SD of 1.96 Gy. Figure 2 was built upon the values represented in Fig. 1 and shows also the arithmetic mean of the  $\alpha/\beta$  values reported before 2007 (2.88 Gy, SD = 2.15 Gy) and in the year of 2007 and after (2.48 Gy, SD = 1.74 Gy). Moreover, the corresponding arithmetic mean of the 95% CI amplitudes and its SD are also represented in Fig. 2. A clear reduction not only in these intervals but also in its variation can be observed from studies reported before 2007 (5.57 Gy, SD = 4.99 Gy) to the more recent reports (3.14 Gy, SD = 1.30 Gy). An average amplitude of 4.62 Gy with a SD of 4.09 Gy was obtained when considering all the studies. Therefore, although the averaged reported values for the  $\alpha/\beta$  ratio of prostate cancer have not considerably changed since the time of the last review, the amplitude of the reported CI decreased considerably, increasing the confidence on its value.

## XIII. FINAL CONSIDERATIONS

Although clinical practice of hypofractionation in the treatment of prostate cancer seems not to increase late

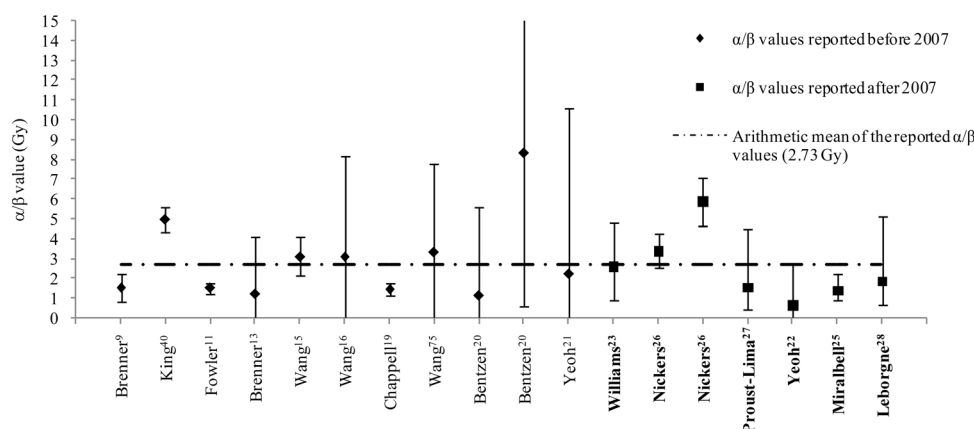


FIG. 1. Summary of reported  $\alpha/\beta$  values and the corresponding 95% CI adapted from Daşu (Ref. 37). Published values without defined CI are not shown. Square points and references in bold are those published after Daşu (Ref. 37) review. The dashed-dotted line represents the arithmetic mean of the  $\alpha/\beta$  values (2.73 Gy).

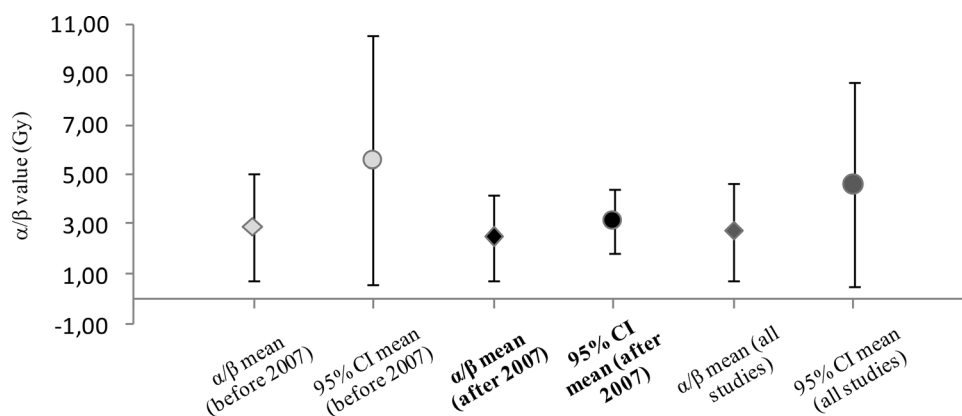


FIG. 2. Arithmetic mean and corresponding SD of the reported  $\alpha/\beta$  values shown in Fig. 1 before (lozenge light gray points: 2.88 Gy, SD = 2.15 Gy) and after Daşu (Ref. 37) review (lozenge black points: 2.48 Gy, SD = 1.74 Gy) and from all studies (lozenge dark gray: 2.73 Gy, SD = 1.96 Gy). The arithmetic mean of the 95% CI amplitudes of those studies is also represented with the corresponding SD before 2007 (circle light gray points 5.57 Gy, SD = 4.99 Gy), after 2007 (circle black points: 3.14 Gy, SD = 1.30 Gy) and from all the reports (circle dark gray: 4.62 Gy, SD = 4.09).

complication and shows a biochemical outcome superior or equivalent to conventional schedules, caution must be taken when using extreme hypofractionated schedules (less than ten fractions) due to the negative effects of hypoxia on cell killing by radiation.<sup>121</sup> In prostate cancer, fractional hypoxic values were found to be between 0% and 94% with a median of 18% using positron emission tomography scans and the hypoxia-binding [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazole.<sup>122</sup> Estimations of hypoxic fractions from cell survival curves of xenografted human tumors<sup>72</sup> derived hypoxic fractions of 7% and 52% for DU-145 and PC-3 tumors, respectively. *In vivo* measurements of pO<sub>2</sub> using Eppendorf microelectrodes<sup>123</sup> revealed lower pO<sub>2</sub> in the pathological involved side of the prostate compared with normal muscle, suggesting that hypoxic regions exist in human prostate cancer. Increasing levels of hypoxia were correlated with increasing clinical stage<sup>124</sup> and early biochemical failure.<sup>125</sup> Parker *et al.*<sup>126</sup> measured the intraprostatic oxygen tension using Eppendorf electrodes and confirmed that hypoxia exists in prostate cancer but found no association between oxygen values and clinical prognostic factors or differences between oxygenation of tumor regions and normal prostate. Furthermore, Carlson *et al.*<sup>121</sup> found that tumor cell survival increases by a factor of  $\sim 4 \times 10^2$  as the dose per fraction is increased from 2.0 Gy (n = 40) to 18 Gy (n = 1) for prostate cancer which authors attributed to possible changes in the  $\alpha/\beta$  ratio with heterogeneous oxygenation, reduction in interfraction reoxygenation, and an increased importance of the hypoxic fraction in determining dose responses with the use of higher doses per fraction. Nahum *et al.*<sup>42</sup> reported an increased  $\alpha/\beta$  value for more radioresistant hypoxic tumors, comparing to well-oxygenated tumor cells, although recent estimations did not find a correlation between the  $\alpha/\beta$  ratio and different risk groups of prostate cancer.<sup>24–27</sup>

Another factor that may influence the  $\alpha/\beta$  estimations when using LDRBT clinical data is the onset of tumor cells repopulation after the beginning of treatment. Brenner and Hall<sup>9</sup> and Fowler *et al.*<sup>11</sup> neglected repopulation during the radiation treatment and produced an  $\alpha/\beta$  of  $\sim 1.5$  Gy. On the other hand, Wang *et al.*<sup>15</sup> and Kal and Van Gellekom,<sup>17</sup>

considering a repopulation onset of 0 or 28 days after the beginning of the treatment, reported  $\alpha/\beta$  values of  $\sim 3.1$ – $3.9$  Gy which would fall into the previous values<sup>15</sup> if repopulation was not considered. Despite the data indicating that overall treatment time could be protracted by, at least, 9 weeks without evident impact in outcome,<sup>127</sup> some recent studies have reported that prolongation of treatment in patients with T2 localized prostate cancer for more than 9 weeks may worsen biochemical outcome.<sup>128</sup> Likewise, breaks of more than 3 days in a 38-fraction treatment or of more than 4 days in a 40-fraction in low risk patients should be avoided.<sup>129</sup> A relative increase of 6% in biochemical failures was found when the treatment time was elapsed for 1 week (total of 7 weeks) in low- and intermediate risk patients.<sup>130</sup> Leborgne *et al.*,<sup>28</sup> regarding these last results,<sup>130</sup> considered a T<sub>K</sub> of 52 days and a proliferation rate of 0.25 Gy/d which yielded a slight increment in the  $\alpha/\beta$  from 1.86 Gy (assuming no proliferation) up to 2.1 Gy. More studies are needed to understand the role of repopulation on prostate cancer treatment by radiation and what is its real impact on the  $\alpha/\beta$  value. RBE of permanent implants may also influence the  $\alpha/\beta$  estimations from LDRBT data.<sup>14,41,44,45</sup> The correction for this factor yielded lower values for the  $\alpha/\beta$  ratio.

The introduction of the half-time of repair in Fowler *et al.*<sup>11</sup> study did not have a substantial impact in the  $\alpha/\beta$  estimation regarding the previous finding of Brenner and Hall.<sup>9</sup> However, Nickers *et al.*<sup>26</sup> found an increase of more than 2 Gy when decreasing T<sub>1/2</sub> from 1.9 to 1.5 h. These authors attributed this variation as well as the large confidence interval to the diversity of the LDRBT patients' data and to the interpatient heterogeneity of tumors. In fact, the tumor heterogeneity may increase the actual  $\alpha/\beta$  value,<sup>42,131</sup> and the use of homogeneous models overestimates its statistical significance.<sup>132</sup>

If some studies suggest some correlation between *in vitro* and *in vivo* parameters,<sup>133–141</sup> in others little or no correspondence is achieved between *in vitro* predictions and relevant clinical endpoints.<sup>141–146</sup> This lack of correlation may be due to small patient sample sizes, unreliable radiosensitivity indicators, or uncertain relationship among *in vitro*



indicators and *in vivo* endpoints.<sup>18</sup> Nonetheless, a review of the *in vitro* data of prostate cancer cell lines performed by Carlson *et al.*<sup>18</sup> resulted in an  $\alpha/\beta$  geometric mean of 3.3 Gy that agrees with other clinical estimations that took into account the repopulation factor despite the large confidence intervals reported.<sup>75</sup>

At date, evidence mounts that the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer is low, around 2.7 Gy. Since the last review of the prostate cancer  $\alpha/\beta$  performed by Daşu,<sup>37</sup> several other reports have been published providing new estimations of the  $\alpha/\beta$  value and re-enforcing the idea that it might be low. Also, the reported amplitudes of the CI considerably decreased, increasing the reliability of the most recent studies. Considering that this value is lower than that for late rectal complications,<sup>147</sup> with an  $\alpha/\beta$  of  $5.4 \pm 1.5$  Gy, a therapeutic gain may be achieved when using hypofractionation protocols. However, one cannot forget all the uncertainties that have been revealed around the  $\alpha/\beta$  estimation and we expect that, with the maturation of the ongoing randomized trials, a more precise answer could be achieved in a recent future. Also, the use of extreme hypofractionated treatments should be evaluated carefully due to the possible reduction on biochemical outcome triggered by other radiobiological factors such as hypoxia. Acute toxicity may also increase with the hypofractionated regimens,<sup>78,80,148,149</sup> possibly due to a higher net of stem-cell depletion in the rectal and bladder mucosa.<sup>78</sup>

<sup>a</sup>Electronic mail: nunogteixeira@gmail.com

<sup>1</sup>H. D. Thames, H. R. Withers, L. J. Peters, and G. H. Fletcher, "Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **8**, 219–226 (1982).

<sup>2</sup>H. D. Thames, S. M. Bentzen, I. Turesson, M. Overgaard, and W. Van den Bogaert, "Time-dose factors in radiotherapy: A review of the human data," *Radiother. Oncol.* **19**, 219–235 (1990).

<sup>3</sup>S. M. Bentzen, J. Overgaard, H. D. Thames, M. Overgaard, P. V. Hansen, H. von der Maase, and J. Meder, "Clinical radiobiology of malignant melanoma," *Radiother. Oncol.* **16**, 169–182 (1989).

<sup>4</sup>H. D. Thames and H. D. Suit, "Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **12**, 687–691 (1986).

<sup>5</sup>D. Zips, "Tumor growth and response to radiation" in *Basic Clinical Radiobiology*, edited by M. Joiner and A. van der Kogel (Arnold, London, 2009), p. 83.

<sup>6</sup>K. M. Haustermans, I. Hofland, H. Van Poppel, R. Oyen, W. Van de Voorde, A. C. Begg, and J. F. Fowler, "Cell kinetic measurements in prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **37**, 1067–1070 (1997).

<sup>7</sup>K. M. Haustermans and J. F. Fowler, "A comment on proliferation rates in human prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **48**, 303 (2000).

<sup>8</sup>G. M. Duchesne and L. J. Peters, "What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **44**, 747–748 (1999).

<sup>9</sup>D. J. Brenner and E. J. Hall, "Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **43**, 1095–1101 (1999).

<sup>10</sup>D. J. Brenner and E. J. Hall, "In response to Drs King and Mayo: Low alpha/beta values for prostate appear to be independent of modeling details," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **47**, 538–539 (2000).

<sup>11</sup>J. Fowler, R. Chappell, and M. Ritter, "Is alpha/beta for prostate tumors really low?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **50**, 1021–1031 (2001).

<sup>12</sup>C. R. King and J. F. Fowler, "A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **51**, 213–214 (2001).

<sup>13</sup>D. J. Brenner, A. A. Martinez, G. K. Edmundson, C. Mitchell, H. D. Thames, and E. P. Armour, "Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **52**, 6–13 (2002).

<sup>14</sup>R. Chappell, J. F. Fowler, and M. A. Ritter, "In response to Drs. Dale and Jones," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **52**, 1428 (2002).

<sup>15</sup>J. Z. Wang, M. Guerrero, and X. A. Li, "How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **55**, 194–203 (2003).

<sup>16</sup>J. Z. Wang, X. A. Li, C. X. Yu, and S. J. DiBiase, "The low alpha/beta ratio for prostate cancer: What does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 1101–1108 (2003).

<sup>17</sup>H. B. Kal and M. P. Van Gellekom, "How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 1116–1121 (2003).

<sup>18</sup>D. J. Carlson, R. D. Stewart, X. A. Li, K. Jennings, J. Z. Wang, and M. Guerrero, "Comparison of *in vitro* and *in vivo* alpha/beta ratios for prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* **49**, 4477–4491 (2004).

<sup>19</sup>R. Chappell, J. Fowler, and M. Ritter, "New data on the value of alpha/beta—Evidence mounts that it is low," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **60**, 1002–1003 (2004).

<sup>20</sup>S. M. Bentzen and M. A. Ritter, "The alpha/beta ratio for prostate cancer: What is it, really?," *Radiother. Oncol.* **76**, 1–3 (2005).

<sup>21</sup>E. E. Yeoh, R. H. Holloway, R. J. Fraser, R. J. Botten, A. C. Di Matteo, J. Butters, S. Weerasinghe, and P. Abeyasinghe, "Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **66**, 1072–1083 (2006).

<sup>22</sup>E. E. Yeoh, R. J. Botten, J. Butters, A. C. Di Matteo, R. H. Holloway, and J. Fowler, "Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **81**, 1271–1278 (2011).

<sup>23</sup>S. G. Williams, J. M. Taylor, N. Liu, Y. Tra, G. M. Duchesne, L. L. Kestin, A. Martinez, G. R. Pratt, and H. Sandler, "Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **68**, 24–33 (2007).

<sup>24</sup>R. Miralbell, S. A. Roberts, E. Zubizarreta, and J. H. Hendry, "Dose-fractionation sensitivities of low/middle/high-risk prostate cancer deduced from seven international primary institutional datasets (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **75**, S81 (2009).

<sup>25</sup>R. Miralbell, S. A. Roberts, E. Zubizarreta, and J. H. Hendry, "Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: Alpha/beta = 1.4 (0.9–2.2) Gy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **82**, e17–e24 (2012).

<sup>26</sup>P. Nickers, J. Hermesse, J. M. Deneufbourg, S. Vanbelle, and E. Lartigau, "Which alpha/beta ratio and half-time of repair are useful for predicting outcomes in prostate cancer?," *Radiother. Oncol.* **97**, 462–466 (2010).

<sup>27</sup>C. Proust-Lima, J. M. Taylor, S. Sécher, H. Sandler, L. Kestin, T. Pickles, K. Bae, R. Allison, and S. Williams, "Confirmation of a low alpha/beta ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **79**, 195–201 (2011).

<sup>28</sup>F. Leborgne, J. Fowler, J. H. Leborgne, and J. Mezzera, "Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **82**, 1200–1207 (2012).

<sup>29</sup>D. J. Brenner, "Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **48**, 315–316 (2000).

<sup>30</sup>D. J. Brenner, "Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy—What are the issues?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 912–914 (2003).

<sup>31</sup>J. F. Fowler, R. J. Chappell, and M. A. Ritter, "The prospects for new treatments for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **52**, 3–5 (2002).

<sup>32</sup>J. F. Fowler, M. A. Ritter, R. J. Chappell, and D. J. Brenner, "What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **56**, 1093–1104 (2003).

<sup>33</sup>J. F. Fowler, "The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy," *Acta Oncol.* **44**, 265–276 (2005).

- <sup>34</sup>A. M. Amer, J. Mott, R. I. Mackay, P. C. Williams, J. Livsey, J. P. Logue, and J. H. Hendry, "Prediction of the benefits from dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **56**, 199–207 (2003).
- <sup>35</sup>X. A. Li, J. Z. Wang, R. D. Stewart, S. J. DiBiase, D. Wang, and C. A. Lawton, "Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose," *Br. J. Radiol.* **81**, 59–68 (2008).
- <sup>36</sup>Y. Liao, M. Joiner, Y. Huang, and J. Burmeister, "Hypofractionation: What does it mean for prostate cancer treatment?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **76**, 260–268 (2010).
- <sup>37</sup>A. Daşu, "Is the alpha/beta value for prostate tumors low enough to be safely used in clinical trials?," *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* **19**, 289–301 (2007).
- <sup>38</sup>E. F. Miles and W. R. Lee, "Hypofractionation for prostate cancer: A critical review," *Semin. Radiat. Oncol.* **18**, 41–47 (2008).
- <sup>39</sup>W. R. Lee, "Extreme hypofractionation for prostate cancer," *Expert. Rev. Anticancer Ther.* **9**, 61–65 (2009).
- <sup>40</sup>C. R. King and C. S. Mayo, "Is the prostate alpha/beta ratio of 1.5 from Brenner & Hall a modeling artifact?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **47**, 536–539 (2000).
- <sup>41</sup>P. E. Lindsay, V. V. Moiseenko, J. Van Dyk, and J. J. Battista, "The influence of brachytherapy dose heterogeneity on estimates of alpha/beta for prostate cancer," *Phys. Med. Biol.* **48**, 507–522 (2003).
- <sup>42</sup>A. E. Nahum, B. Movsas, E. M. Horwitz, C. C. Stobbe, and J. D. Chapman, "Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer: Implications for the alpha/beta ratio," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 391–401 (2003).
- <sup>43</sup>J. F. Fowler, M. A. Ritter, J. D. Fenwick, and R. J. Chappell, "How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? In regard to Wang *et al.*, *IJROBP* 2003;55:194–203," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 593–595 (2003).
- <sup>44</sup>R. Shaffer, T. Pickles, R. Lee, and V. Moiseenko, "Deriving prostate alpha-beta ratio using carefully matched groups, long follow-up and the phoenix definition of biochemical failure," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **79**, 1029–1036 (2011).
- <sup>45</sup>R. G. Dale and B. Jones, "Is the alpha/beta for prostate tumors really low? In regard to Fowler *et al.*, *IJROBP* 2001;50:1021–1031," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **52**, 1427–1428 (2002).
- <sup>46</sup>W. D. D'souza and H. D. Thames, "Is the alpha/beta ratio for prostate cancer low?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **51**, 1–3 (2001).
- <sup>47</sup>J. Z. Wang, N. A. Mayr, X. A. Li, and R. D. Stewart, "Modeling prostate cancer: In regards to Nahum *et al.* (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:391–401)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **61**, 309–310 (2005).
- <sup>48</sup>H. Lukka, C. Hayter, P. Warde, J. Morris, J. Julian, M. Gospodarowicz, and M. Levine on behalf of Investigators of OCOG Prostate, Fractionation/NCIC CTG PR5 Study, "A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, S126 (2003).
- <sup>49</sup>R. D. Dale and B. Jones, "The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **43**, 639–645 (1999).
- <sup>50</sup>V. Antipas, R. G. Dale, and I. P. Coles, "A theoretical investigation into the role of tumor radiosensitivity, clonogen repopulation, tumor shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$ ," *Phys. Med. Biol.* **46**, 2557–2569 (2001).
- <sup>51</sup>P. Scalliet and A. Wambersie, "Which RBE for iodine 125 in clinical applications?," *Radiother. Oncol.* **9**, 221–230 (1987).
- <sup>52</sup>D. L. Zellmer, J. D. Shadley, and M. T. Gillin, "Comparisons of measured biological response and predictions from microdosimetric data applicable to brachytherapy," *Radiat. Prot. Dosim.* **52**, 395–403 (1994).
- <sup>53</sup>C. C. Ling, W. X. Li, and L. L. Anderson, "The relative biological effectiveness of I-125 and Pd-103," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **32**, 373–378 (1995).
- <sup>54</sup>C. S. Wu, P. Kliauga, M. Zaider, and H. I. Amols, "Microdosimetric evaluation of relative biological effectiveness for  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{241}\text{Am}$ , and  $^{192}\text{Ir}$  brachytherapy sources," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 689–697 (1996).
- <sup>55</sup>C. S. Wu and M. Zaider, "A calculation of the relative biological effectiveness of  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy sources using the concept of proximity function," *Med. Phys.* **25**, 2186–2189 (1998).
- <sup>56</sup>C. R. King, T. A. DiPetrillo, and D. E. Wazer, "Optimal radiotherapy for prostate cancer: Predictions for conventional external beam, IMRT, and brachytherapy from radiobiologic models," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **46**, 165–172 (2000).
- <sup>57</sup>S. Levregün, A. Jackson, M. J. Zelefsky, M. W. Skwarchuk, E. S. Venkatraman, W. Schlegel, Z. Fuks, S. A. Leibel, and C. C. Ling, "Fitting tumor control probability models to biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer: Pitfalls in deducing radiobiologic parameters for tumors from clinical data," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **51**, 1064–1080 (2001).
- <sup>58</sup>F. M. Waterman, N. Yue, B. W. Corn, and A. P. Dicker, "Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: An analysis based on serial CT acquisition," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **41**, 1069–1077 (1998).
- <sup>59</sup>M. P. Van Gellekom, M. A. Moerland, H. B. Kal, and J. J. Battermann, "Biologically effective dose for permanent prostate brachytherapy taking into account postimplant edema," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **53**, 422–433 (2002).
- <sup>60</sup>D. J. Brenner, "Accelerated repopulation during radiotherapy: Quantitative evidence for delayed onset," *Radiat. Oncol. Invest.* **1**, 167–172 (1993).
- <sup>61</sup>S. A. Roberts and J. H. Hendry, "The delay before onset of accelerated tumor cell repopulation during radiotherapy: A direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumor-control data," *Radiother. Oncol.* **29**, 69–74 (1993).
- <sup>62</sup>A. C. Begg, I. Hoffland, M. Van Glabekke, H. Bartelink, and J. C. Horiot, "Predictive value of potential doubling time for radiotherapy of head and neck tumor patients: Results from the EORTC cooperative trial 22851," *Semin. Radiat. Oncol.* **1**, 22–25 (1992).
- <sup>63</sup>B. Zackrisson, H. Gustafsson, R. Stenling, P. Flygare, and G. D. Wilson, "Predictive value of potential doubling time in head and neck cancer patients treated by conventional radiotherapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **38**, 677–683 (1997).
- <sup>64</sup>R. D. Dale, "The use of small fraction numbers in high dose-rate gynaecological afterloading: Some radiobiological considerations," *Br. J. Radiol.* **63**, 290–294 (1990).
- <sup>65</sup>A. A. Martinez, L. L. Kestin, J. S. Stromberg, J. A. Gonzalez, M. Wallace, G. S. Gustafson, G. K. Edmundson, W. Spencer, and F. A. Vicini, "Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: The William Beaumont phase II dose-escalating trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **47**, 343–352 (2000).
- <sup>66</sup>A. A. Martinez, G. Gustafson, J. Gonzalez, E. Armour, C. Mitchell, G. Edmundson, W. Spencer, J. Stromberg, R. Huang, and F. Vicini, "Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **53**, 316–327 (2002).
- <sup>67</sup>S. Levregün, A. Jackson, M. J. Zelefsky, E. S. Venkatraman, M. W. Skwarchuk, W. Schlegel, Z. Fuks, S. A. Leibel, and C. C. Ling, "Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer," *Radiother. Oncol.* **63**, 11–26 (2002).
- <sup>68</sup>J. D. Chapman, C. J. Gillespie, A. P. Reuvers, and D. L. Dugle, "The inactivation of Chinese hamster cells by x-rays: The effects of chemical modifiers on single- and double-events," *Radiat. Res.* **64**, 365–375 (1975).
- <sup>69</sup>B. Palci and L. D. Skarsgard, "Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation," *Radiat. Res.* **100**, 328–339 (1984).
- <sup>70</sup>C. G. Orton, "In regard to Nahum *et al.* (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:391–401): Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer: Implications for the alpha/beta ratio," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **58**, 1637 (2004).
- <sup>71</sup>A. E. Nahum and J. D. Chapman, "In response to Dr. Orton," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **58**, 1637–1639 (2004).
- <sup>72</sup>J. T. Leith, L. Quaranto, G. Padfield, S. Michelson, and A. Herbergs, "Radiobiological studies of PC-3 and DU-145 human prostate cancer cells: X-ray sensitivity *in vitro* and hypoxic fractions of xenografted tumors *in vivo*," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **25**, 283–287 (1993).
- <sup>73</sup>O. Algan, C. C. Stobbe, A. M. Helt, G. E. Hanks, and J. D. Chapman, "Radiation inactivation of human prostate cancer cells: The role of apoptosis," *Radiat. Res.* **146**, 267–275 (1996).
- <sup>74</sup>T. L. DeWeese, J. M. Shipman, L. E. Dillehay, and W. G. Nelson, "Sensitivity of human prostatic carcinoma cell lines to low dose rate radiation exposure," *J. Urol.* **159**, 591–598 (1998).

- <sup>75</sup>J. Z. Wang, R. D. Stewart, D. J. Carlson, K. Jennings, X. A. Li, and M. Guerrero, "Reply to 'Comments on "Comparison of *in vitro* and *in vivo* alpha/beta ratios for prostate cancer,""', *Phys. Med. Biol.* **50**, L5–L8 (2005).
- <sup>76</sup>R. Valdagni, C. Italia, P. Montanaro, A. Lanceni, P. Lattuada, T. Mag-nani, C. Fiorino, and A. Nahum, "Is the alpha-beta ratio of prostate cancer really low? A prospective, non-randomized trial comparing standard and hyperfractionated conformal radiation therapy," *Radiother. Oncol.* **75**, 74–82 (2005).
- <sup>77</sup>R. Cheung, S. L. Tucker, A. K. Lee, R. de Crevoisier, L. Dong, A. Kamat, L. Pisters, and D. Kuban, "Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radio-therapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **61**, 993–1002 (2005).
- <sup>78</sup>H. Lukka, C. Hayter, J. A. Julian, P. Warde, W. J. Morris, M. Gospodarowicz, M. Levine, J. Sathya, R. Choo, H. Prichard, M. Brundage, and W. Kwan, "Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer," *J. Clin. Oncol.* **23**, 6132–6138 (2005).
- <sup>79</sup>E. E. Yeoh, R. J. Fraser, R. E. McGowan, R. J. Botten, A. C. Di Matteo, D. E. Roos, M. G. Penniment, and M. F. Borg, "Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a Phase III randomized trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **55**, 943–955 (2003).
- <sup>80</sup>A. Pollack, A. L. Hanlon, E. M. Horwitz, S. J. Feigenberg, A. A. Konski, B. Movsas, R. E. Greenberg, R. G. Uzzo, C. M. Ma, S. W. McNeely, M. K. Buyyounouski, and R. A. Price, "Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **64**, 518–526 (2006).
- <sup>81</sup>A. Pollack, T. Li, M. Buyyounouski, E. Horwitz, R. Price, S. Feigenberg, A. Konski, R. Greenberg, R. Uzzo, and C. Ma, "Hypofractionation for prostate cancer: Interim results of a randomized trial (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **75**, S81 (2009).
- <sup>82</sup>K. Kitamura, H. Shirato, N. Shinohara, T. Harabayashi, R. Onimaru, K. Fujita, S. Shimizu, K. Nonomura, T. Koyanagi, and K. Miyasaka, "Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity-modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor-tracking system for prostate cancer: Preliminary results of a phase I/II study," *Cancer J.* **9**, 268–276 (2003).
- <sup>83</sup>P. A. Kupelian, C. A. Reddy, T. P. Carlson, K. A. Altzman, and T. R. Willoughby, "Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **53**, 904–912 (2002).
- <sup>84</sup>F. Leborgne and J. Fowler, "Late outcomes following hypofractionated conformal radiotherapy vs. standard fractionation for localized prostate cancer: A nonrandomized contemporary comparison," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **74**, 1441–1446 (2009).
- <sup>85</sup>J. E. Livsey, R. A. Cowan, J. P. Wylie, R. Swindell, G. Read, C. S. Khoo, and J. P. Logue, "Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: Five-year outcome analysis," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, 1254–1259 (2003).
- <sup>86</sup>N. Rene, S. Faria, F. Cury, M. David, M. Duclos, G. Shenouda, and L. Souhami, "Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **77**, 805–810 (2010).
- <sup>87</sup>M. A. Ritter, J. D. Forman, D. G. Petereit, P. A. Kupelian, D. Wang, W. Walker, J. F. Fowler, R. J. Chappell, and W. A. Tome, "Dose-per-fraction escalation for localized prostate cancer—A multi-institutional phase I/II trial (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **66**, S11 (2006).
- <sup>88</sup>M. A. Ritter, J. D. Forman, P. A. Kupelian, D. G. Petereit, C. Lawton, W. Walker, J. F. Fowler, and W. A. Tome, "A phase I/II trial of dose-per-fraction escalation for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **69**, S174 (2007).
- <sup>89</sup>P. A. Kupelian, V. V. Thakkar, D. Khuntia, C. A. Reddy, E. A. Klein, and A. Mahadevan, "Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long-term outcomes," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **63**, 1463–1468 (2005).
- <sup>90</sup>J. S. Wu, D. Skarsgard, A. El-Gayed, N. Pervez, P. Tai, P. Brasher, M. Sia, J. W. Robinson, K. Joseph, and R. Pearcey, "4-year outcomes of hypofractionated image-guide radiotherapy (55 Gy/16 fractions/4 weeks) for low and intermediate risk prostate cancer: A multicenter study (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, S188–S189 (2010).
- <sup>91</sup>T. Zilli, S. Jorcano, M. Rouzaud, G. Dipasquale, P. Nouet, J. I. Toscas, N. Casanova, H. Wang, L. Escudé, M. Mollà, D. Linero, D. C. Weber, and R. Miralbell, "Twice-weekly hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with low-risk nodal involvement: Toxicity and outcome from a dose escalation pilot study," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **81**, 382–389 (2011).
- <sup>92</sup>J. M. Martin, T. Rosewall, A. Bayley, R. Bristow, P. Chung, J. Crook, M. Gospodarowicz, M. McLean, C. Ménard, M. Milosevic, P. Warde, and C. Catton, "Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **69**, 1084–1089 (2007).
- <sup>93</sup>S. Junius, K. Haustermans, B. Bussels, R. Oyen, B. Vanstraelen, T. Depuydt, J. Verstraete, S. Joniau, and H. Van Poppel, "Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study," *Radiat. Oncol.* **2**, 29 (2007).
- <sup>94</sup>P. A. Kupelian, C. A. Reddy, E. A. Klein, and T. R. Willoughby, "Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Preliminary results on late toxicity and quality of life," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **51**, 988–993 (2001).
- <sup>95</sup>A. M. Reuther, T. R. Willoughby, and P. A. Kupelian, "Toxicity after hypofractionated external beam radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) versus standard fractionation radiotherapy (78 Gy at 2.0 Gy per fraction) for localized prostate cancer (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **54**, 187–188 (2002).
- <sup>96</sup>R. Miralbell, M. Mollà, M. Rouzaud, A. Hidalgo, J. I. Toscas, J. Lozano, S. Sanz, C. Ares, S. Jorcano, D. Linero, and L. Escudé, "Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: A sequential dose escalation pilot study," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, 50–57 (2010).
- <sup>97</sup>K. Reddy, B. C. Nelson, R. McCammon, K. E. Rusthoven, F. Newman, B. Kavanagh, and D. Raben, "Preliminary outcomes for treatment of high intermediate- and high-risk prostate cancer patients using pelvic intensity modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, S376 (2010).
- <sup>98</sup>H. Quon, P. C. Cheung, D. A. Loblaw, G. Morton, G. Pang, E. Szumacher, C. Danjoux, R. Choo, G. Thomas, A. Kiss, A. Mamedov, and A. Deabreu, "Hypofractionated concomitant intensity-modulated radiotherapy boost for high-risk prostate cancer: Late toxicity," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **82**, 898–905 (2012).
- <sup>99</sup>G. Borghede, H. Hedelin, S. Holmäng, K. A. Johansson, F. Aldenborg, S. Pettersson, G. Sernbo, A. Wallgren, and C. Mercke, "Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma," *Radiother. Oncol.* **44**, 237–244 (1997).
- <sup>100</sup>T. P. Mate, J. E. Gottesman, J. Hatton, M. Gribble, and L. Van Hollebeke, "High dose-rate afterloading <sup>192</sup>Iridium prostate brachytherapy: Feasibility report," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **41**, 525–533 (1998).
- <sup>101</sup>A. A. Martinez, D. J. Demanes, R. Galalae, C. Vargas, H. Bertermann, R. Rodriguez, G. Gustafson, G. Altieri, and J. Gonzalez, "Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **62**, 1322–1331 (2005).
- <sup>102</sup>S. Deger, D. Boehmer, I. Türk, J. Roigas, K. D. Wernecke, T. Wiegel, W. Hinkelbein, S. Dinges, V. Budach, and S. A. Loening, "High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer," *Eur. Urol.* **41**, 420–426 (2002).
- <sup>103</sup>D. J. Demanes, R. R. Rodriguez, L. Schour, D. Brandt, and G. Altieri, "High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **61**, 1306–1316 (2005).
- <sup>104</sup>K. M. Kälkner, T. Wahlgren, M. Ryberg, G. Cohn-Cedermark, E. Castellanos, R. Zimmerman, J. Nilsson, M. Lundell, J. Fowler, S. Levitt, M. Hellström, and S. Nilsson, "Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: A 6-year follow-up," *Acta Oncol.* **46**, 909–917 (2007).
- <sup>105</sup>T. Kaprelian, V. Weinberg, J. L. Speight, A. R. Gottschalk, M. Roach, K. Shinohara, and I. C. Hsu, "High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Comparison of two different fractionation schemes," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **82**, 222–227 (2012).



- <sup>106</sup>Y. Yoshioka, T. Nose, K. Yoshida, T. Inoue, H. Yamazaki, E. Tanaka, H. Shiomi, A. Imai, S. Nakamura, S. Shimamoto, and T. Inoue, "High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **48**, 675–681 (2000).
- <sup>107</sup>Y. Yoshioka, T. Nose, K. Yoshida, R. J. Oh, Y. Yamada, E. Tanaka, H. Yamazaki, T. Inoue, and T. Inoue, "High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **56**, 213–220 (2003).
- <sup>108</sup>Y. Yoshioka, K. Konishi, R. J. Oh, I. Sumida, H. Yamazaki, S. Nakamura, K. Nishimura, N. Nonomura, A. Okuyama, and T. Inoue, "High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer," *Radiother. Oncol.* **80**, 62–68 (2006).
- <sup>109</sup>Y. Yoshioka, K. Konishi, I. Sumida, Y. Takahashi, F. Ishashi, T. Ogata, M. Koizumi, H. Yamazaki, N. Nonomura, A. Okuyama, and T. Inoue, "Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **80**, 469–475 (2011).
- <sup>110</sup>G. Gustafson, D. Demanes, R. Rodriguez, C. Mitchell, R. Ravanera, G. Edmundson, and A. Martinez, "High dose rate (HDR) monotherapy for early stage prostate cancer: Toxicity results utilizing the common toxicity criteria (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **57**, S230–S231 (2003).
- <sup>111</sup>I. S. Grills, A. A. Martinez, M. Hollander, R. Huang, K. Goldman, P. Y. Chen, and G. S. Gustafson, "High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds," *J. Urol.* **171**, 1098–1104 (2004).
- <sup>112</sup>C. Corner, A. M. Rojas, L. Bryant, P. Ostler, and P. Hoskin, "A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **72**, 441–446 (2008).
- <sup>113</sup>B. L. Madsen, R. A. Hsi, H. T. Pham, J. F. Fowler, L. Esagui, and J. Corman, "Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **67**, 1099–1105 (2007).
- <sup>114</sup>C. R. King, J. D. Brooks, H. Gill, T. Pawlicki, C. Cotrutz, and J. C. Presti, "Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Interim results of a prospective phase II clinical trial," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **73**, 1043–1048 (2009).
- <sup>115</sup>H. T. Pham, G. Song, K. Badiozamani, M. Yao, J. Corman, R. A. Hsi, and B. Madsen, "Five-year outcome of stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP) for patients with low-risk prostate cancer (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, S58 (2010).
- <sup>116</sup>H. Tsuji, T. Yanagi, H. Ishikawa, T. Kamada, J. E. Mizoe, T. Kanai, S. Morita, and H. Tsujii, "Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **63**, 1153–1160 (2005).
- <sup>117</sup>A. Turaka, F. Zhu, M. K. Buyyounouski, E. M. Horwitz, D. Watkins-Bruner, A. A. Kanski, and A. Pollack, "Conventional versus hypofractionated IMRT: Results of late GI and GU toxicity and quality of life from a phase III trial (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, S67 (2010).
- <sup>118</sup>D. A. Kuban, G. M. Nogueiras-Gonzalez, L. Hamblin, A. K. Lee, S. Choi, S. J. Frank, Q. N. Nguyen, K. E. Hoffman, S. E. McGuire, and M. F. Munsell, "Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **78**, S58–S59 (2010).
- <sup>119</sup>G. Arcangeli, B. Saracino, S. Gomellini, M. Petrongari, S. Arcangeli, S. Sentinelli, and L. Strigari, "A phase III randomized study of high-dose conventional vs. hypofractionated radiotherapy in patients with high-risk prostate cancer (Abstract)," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **75**, S79–S80 (2009).
- <sup>120</sup>G. Arcangeli, J. Fowler, S. Gomellini, S. Arcangeli, B. Saracino, M. G. Petrongari, M. Benassi, and L. Strigari, "Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **79**, 1013–1021 (2011).
- <sup>121</sup>D. J. Carlson, P. J. Keall, B. W. Loo, Z. J. Chen, and J. M. Brown, "Hypofractionation results in reduced tumor cell kill compared to conventional fractionation for tumors with regions of hypoxia," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **79**, 1188–1195 (2011).
- <sup>122</sup>J. S. Rasey, W. J. Koh, M. L. Evans, L. M. Peterson, T. K. Lewellen, M. M. Graham, and K. A. Krohn, "Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromisonidazole: A pretherapy study of 37 patients," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **36**, 417–428 (1996).
- <sup>123</sup>B. Movsas, J. D. Chapman, E. M. Horwitz, W. H. Pinover, R. E. Greenberg, A. L. Hanlon, R. Iyer, and G. E. Hanks, "Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma," *Urology* **53**, 11–18 (1999).
- <sup>124</sup>B. Movsas, J. D. Chapman, R. E. Greenberg, A. L. Hanlon, E. M. Horwitz, W. H. Pinover, C. Stobbe, and G. E. Hanks, "Increasing levels of hypoxia in prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and patient age: An Eppendorf pO(2) study," *Cancer* **89**, 2018–2024 (2000).
- <sup>125</sup>B. Movsas, J. D. Chapman, A. L. Hanlon, E. M. Horwitz, R. E. Greenberg, C. Stobbe, G. E. Hanks, and A. Pollack, "Hypoxic prostate/muscle  $\text{Po}_2$  ratio predicts for biochemical failure in patients with prostate cancer: Preliminary findings," *Urology* **60**, 634–639 (2002).
- <sup>126</sup>C. Parker, M. Milosevic, A. Toi, J. Sweet, T. Panzarella, R. Bristow, C. Catton, P. Catton, J. Crook, M. Gospodarowicz, M. McLean, P. Warde, and R. P. Hill, "Polarographic electrode study of tumor oxygenation in clinically localized prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **58**, 750–757 (2004).
- <sup>127</sup>P. P. Lai, M. V. Pilepich, J. M. Krall, S. O. Asbell, G. E. Hanks, C. A. Perez, P. Rubin, W. T. Sause, and J. D. Cox, "The effect of overall treatment time on the outcome of definitive radiotherapy for localized prostate carcinoma: The Radiation Therapy Oncology Group 75-06 and 77-06 experience," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **21**, 925–933 (1991).
- <sup>128</sup>C. A. Perez, J. Michalski, D. Mansur, and M. A. Lockett, "Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate," *Cancer J.* **10**, 349–356 (2004).
- <sup>129</sup>D. J. D'Ambrosio, T. Li, E. M. Horwitz, D. Y. Chen, A. Pollack, and M. K. Buyyounouski, "Does treatment duration affect outcome after radiotherapy for prostate cancer?," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **72**, 1402–1407 (2008).
- <sup>130</sup>H. D. Thames, D. Kuban, L. B. Levy, E. M. Horwitz, P. Kupelian, A. Martinez, J. Michalski, T. Pisansky, H. Sandler, W. Shipley, M. Zelefsky, and A. Zietman, "The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995," *Radiother. Oncol.* **96**, 6–12 (2010).
- <sup>131</sup>C. Schinkel, M. Carlone, B. Warkentin, and B. G. Fallone, "Analytic investigation into effect of population heterogeneity on parameter ratio estimates," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **69**, 1323–1330 (2007).
- <sup>132</sup>M. Carlone, D. Wilkins, B. Nyiri, and P. Raaphorst, "Comparison of alpha/beta estimates from homogeneous (individual) and heterogeneous (population) tumor control models for early stage prostate cancer," *Med. Phys.* **30**, 2832–2848 (2003).
- <sup>133</sup>E. P. Malaise, B. Fertl, N. Chavaudra, and M. Guichard, "Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological types: Comparison of *in vitro* to *in vivo* data," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **12**, 617–624 (1986).
- <sup>134</sup>F. B. Geara, L. J. Peters, K. K. Ang, J. L. Wike, and W. A. Brock, "Prospective comparison of *in vitro* normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **27**, 1173–1179 (1993).
- <sup>135</sup>U. Oppitz, K. Baier, J. Wulf, R. Schakowski, and M. Flentje, "The *in vitro* colony assay: A predictor of clinical outcome," *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 105–110 (2001).
- <sup>136</sup>J. Haikonen, V. Rantanen, K. Pekkola, J. Kulmala, and R. Grénman, "Does skin fibroblast radiosensitivity predict squamous cancer cell radiosensitivity of the same individual?," *Int. J. Cancer* **103**, 784–788 (2003).
- <sup>137</sup>G. Alsbeih, S. Malone, C. Lochrin, A. Girard, B. Fertl, and G. P. Raaphorst, "Correlation between normal tissue complications and *in vitro* radiosensitivity of skin fibroblasts derived from radiotherapy patients treated for variety of tumors," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **46**, 143–152 (2000).
- <sup>138</sup>W. A. Brock, S. L. Tucker, F. B. Geara, I. Turesson, J. Wike, J. Nyman, and L. J. Peters, "Fibroblast radiosensitivity versus acute and late normal skin responses in patients treated for breast cancer," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **32**, 1371–1379 (1995).
- <sup>139</sup>N. G. Burnet, J. Nyman, I. Turesson, R. Wurm, J. R. Yarnold, and J. H. Peacock, "The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualising radiotherapy schedules," *Radiother. Oncol.* **33**, 228–238 (1994).



- <sup>140</sup>J. Johansen, S. M. Bentzen, J. Overgaard, and M. Overgaard, "Evidence for a positive correlation between *in vitro* radiosensitivity of normal human skin fibroblasts and the occurrence of subcutaneous fibrosis after radiotherapy," *Int. J. Radiat. Biol.* **66**, 407–412 (1994).
- <sup>141</sup>J. Johansen, S. M. Bentzen, J. Overgaard, and M. Overgaard, "Relationship between the *in vitro* radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy," *Radiother. Oncol.* **40**, 101–109 (1996).
- <sup>142</sup>N. S. Russell, A. Grummels, A. A. Hart, I. J. Smolders, J. Borger, H. Bartelink, and A. C. Begg, "Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer," *Int. J. Radiat. Biol.* **73**, 661–670 (1998).
- <sup>143</sup>V. Rudat, A. Dietz, J. Nollert, C. Conradt, K. J. Weber, M. Flentje, and M. Wannenmacher, "Acute and late toxicity, tumor control and intrinsic radiosensitivity of primary fibroblasts *in vitro* of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy," *Radiother. Oncol.* **53**, 233–245 (1999).
- <sup>144</sup>J. Peacock, A. Ashton, J. Bliss, C. Bush, J. Eady, C. Jackson, R. Owen, J. Regan, and J. Yarnold, "Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy," *Radiother. Oncol.* **55**, 173–178 (2000).
- <sup>145</sup>A. C. Begg, N. S. Russell, H. Knaken, and J. V. Lebesque, "Lack of correlation of human fibroblast radiosensitivity *in vitro* with early skin reactions in patients undergoing radiotherapy," *Int. J. Radiat. Biol.* **64**, 393–405 (1993).
- <sup>146</sup>V. Rudat, A. Dietz, C. Conradt, K. J. Weber, and M. Flentje, "*In vitro* radiosensitivity of primary human fibroblasts. Lack of correlation with acute radiation toxicity in patients with head and neck cancer," *Radiother. Oncol.* **43**, 181–188 (1997).
- <sup>147</sup>D. J. Brenner, "Fractionation and late rectal toxicity," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **60**, 1013–1015 (2004).
- <sup>148</sup>G. Soete, S. Arcangeli, G. De Meerleer, V. Landoni, V. Fonteyne, G. Arcangeli, W. De Neve, and G. Storme, "Phase II study of a four-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: Report on acute toxicity," *Radiother. Oncol.* **80**, 78–81 (2006).
- <sup>149</sup>F. Leborgne and J. Fowler, "Acute toxicity after hypofractionated conformal radiotherapy for localized prostate cancer: Nonrandomized contemporary comparison with standard fractionation," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **72**, 770–776 (2008).



## Original paper

Tissue composition and density impact on the clinical parameters for  $^{125}\text{I}$  prostate implants dosimetry

Susana Maria Oliveira <sup>a, b, c, \*</sup>, Nuno José Teixeira <sup>a, d</sup>, Lisete Fernandes <sup>d, e, f</sup>, Pedro Teles <sup>g</sup>, Guy Vieira <sup>b</sup>, Pedro Vaz <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campo Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Quadrantes Faro – Unidade de Radioterapia do Algarve, Rua da Associação Oncológica do Algarve, 8000-316 Faro, Portugal

<sup>c</sup> MedicalConsult, SA, Campo Grande, 56-8°A, 1700-093 Lisbon, Portugal

<sup>d</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, lote 4.69.01, 1900-096 Lisbon, Portugal

<sup>e</sup> Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande, 6, 2780-156 Oeiras, Portugal

<sup>f</sup> Centro de Biodiversidade, Genómica Integrativa e Funcional, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Edifício ICAT, Campus FCUL, Campo Grande, 1740-016 Lisbon, Portugal

<sup>g</sup> IST/ITN, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Estrada Nacional 10, 2695-006 Bobadela LRS, Portugal

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 23 May 2013

Received in revised form

18 June 2014

Accepted 20 June 2014

Available online 18 September 2014

## Keywords:

Brachytherapy

Prostate cancer

Monte Carlo simulations

Uncertainties

## ABSTRACT

The MCNPX code was used to calculate the TG-43U1 recommended parameters in water and prostate tissue in order to quantify the dosimetric impact in 30 patients treated with  $^{125}\text{I}$  prostate implants when replacing the TG-43U1 formalism parameters calculated in water by a prostate-like medium in the planning system (PS) and to evaluate the uncertainties associated with Monte Carlo (MC) calculations. The prostate density was obtained from the CT of 100 patients with prostate cancer. The deviations between our results for water and the TG-43U1 consensus dataset values were  $-2.6\%$  for prostate  $V_{100}$ ,  $-13.0\%$  for  $V_{150}$ , and  $-5.8\%$  for  $D_{90}$ ;  $-2.0\%$  for rectum  $V_{100}$ , and  $-5.1\%$  for  $D_{0.1}$ ;  $-5.0\%$  for urethra  $D_{10}$ , and  $-5.1\%$  for  $D_{30}$ . The same differences between our water and prostate results were all under  $0.3\%$ . Uncertainties estimations were up to  $2.9\%$  for the  $g_L(r)$  function,  $13.4\%$  for the  $F(r, \theta)$  function and  $7.0\%$  for  $A$ , mainly due to seed geometry uncertainties. Uncertainties in extracting the TG-43U1 parameters in the MC simulations as well as in the literature comparison are of the same order of magnitude as the differences between dose distributions computed for water and prostate-like medium. The selection of the parameters for the PS should be done carefully, as it may considerably affect the dose distributions. The seeds internal geometry uncertainties are a major limiting factor in the MC parameters deduction.

© 2014 Published by Elsevier Ltd on behalf of Associazione Italiana di Fisica Medica.

## Introduction

Prostate cancer is one of the most frequent cancers in men with 379,097 incidences in the WHO Europe region in 2008 [1]. Permanent low dose-rate brachytherapy (LDRBT) with  $^{125}\text{I}$  or  $^{103}\text{Pd}$  sources is indicated for patients with low-risk cancer as monotherapy and considered for intermediate-risk cancers combined with 40–50 Gy of external-beam radiotherapy (EBRT). The  $^{125}\text{I}$  Amersham model 6711 source has been widely used for LDRBT since its introduction in 1983 [2] and many dosimetric studies have been undertaken aiming at assessing its performance and its

validation [3–8]. The high dose gradient in brachytherapy (BT) is a difficult subject for dosimetry and the use of experimental dosimetry methods is complex due to many aspects related to the detector size and response that should be taken into account.

The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group No. 43 (TG-43) [3] and the updated report (TG-43U1) [2], recommended a standard dose calculation formalism to obtain tables of absorbed dose in water around a BT source to be used in the planning systems (PS). The calculation performed in the PS is based on interpolations over those tables. For low-energy sources, as is the case of the  $^{125}\text{I}$ , the absorption cross-section due to the photoelectric effect strongly increases with the atomic number. Therefore, when replacing water by the prostate medium, slight modifications are expected in the actual dose distributions obtained in the PS that could yield differences in the clinical dosimetric parameters specified for the tumor and organs-at-risk

\* Corresponding author. MedicalConsult, SA, Campo Grande, 56-8°A, 1700-093 Lisbon, Portugal.

E-mail address: [susana.alegre.oliveira@medicalconsult.pt](mailto:susana.alegre.oliveira@medicalconsult.pt) (S.M. Oliveira).

(OAR). The dose specification medium is also a major concern associated with the model-based dose-calculation algorithms for BT as discussed in the recently released AAPM report TG-186 [9].

The purpose of this work was to evaluate the differences in the clinically relevant dosimetric parameters of the prostate, rectum and urethra, when replacing the TG-43U1 parameters calculated in water by those representing the prostate. The TG-43U1 parameters were calculated in water using the Monte Carlo (MC) simulation code MCNPX and compared with the published results for the same source. In addition, a complete and extensive analysis of the uncertainties related to the MC modeling and simulations was performed, as recommended by the AAPM TG-43U1 [2] and TG-138 [10] protocols in order to understand the variation magnitude of these parameters. The TG-43U1 dosimetric parameters were then re-calculated replacing the water composition by the prostate tissue elemental composition [11] and the density determined in this study through the computerized tomography (CT) performed in patients with prostate cancer. The dose-volume histograms (DVH) calculated by the PS were compared between consensus values reported by the TG-43U1 and parameters calculated in water and in the prostate composition medium.

## Materials and methods

### General 2D dosimetry formalism

The dosimetry formalism of the AAPM TG-43 [3] and TG-43U1 [2] reports outlines recommendations to predict the dose distribution around a cylindrical source used for low-energy brachytherapy. It involves the determination of parameters such as the dose-rate constant,  $\Lambda$ , radial dose function,  $g_L(r)$ , and the 2D anisotropy function,  $F(r, \theta)$ . The dependence in  $\theta$  can be averaged out considering a point-like approximation, the 1D anisotropy function,  $\phi_{an}(r)$ .

### Monte Carlo calculations

MC calculations were based on the geometry description of the Amersham model 6711 seed manufactured by General Electric Health Care from Dolan et al. [4]. The source consists of a mixture of AgBr and AgI at a molecular ratio of 2.5:1 and a density of 6.2 g/cm<sup>3</sup> ( $\pm 0.5\%$ ) coated on a cylindrical silver rod of 2.80 mm long with a diameter of 0.50 mm. The thickness of the radioactive layer varies from 1.0 to 2.5  $\mu$ m. The ends of the silver rod are conical sections beveled at 45.0° and its end faces have a diameter of 0.35 mm. The silver rod is encapsulated in a titanium (Ti) shell of 4.55 mm long, an outer diameter of 0.80 mm, 0.375 mm thick hemispherical end welds and 0.07 mm thick walls.

The simulations were performed using the MCNPX code and the default .p04 tables from the National Nuclear Data Center's ENDF/B-VI.8 library based on EPDL97 [12]. For all calculations, only photons transport MODE P was considered. The primary photon spectrum used for <sup>125</sup>I was that recommended by TG-43U1 report [2]. The default photon cut-off energy of 1 keV was used for the calculations of the radial dose and anisotropy functions, allowing for the simulation of Ti characteristic X-rays. For the air-kerma strength, a cut-off energy of 5 keV was employed, consistently with the 1999 NIST standard [13].

The air-kerma strength was calculated with the seed surrounded by vacuum medium and centered in a spherical phantom with a radius of 150 cm. A scoring cell (SC) of dimensions 2.7 × 2.7 × 0.05 cm<sup>3</sup> located on the transverse axis at 30 cm from the source was used to approximate the NIST Wide Angle Free Air Chamber (WAFAC) measurement configuration [13] as recommended by the TG-43U1 report [2]. Air was added as a tally material (Table 2). The MCNPX cell energy fluence tally (\*F4) was used to calculate the photon fluence over the SC in units of MeV cm<sup>-2</sup> photon<sup>-1</sup>. Energy fluence was then converted

to dose units (MeV g<sup>-1</sup> photon<sup>-1</sup>) by incorporating the photon energy dependent mass energy-absorption coefficients (cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) into the simulation [14].

For the determination of the radial dose and anisotropy functions the F6 tally, a track-length estimator, was used to determinate the energy deposition over the SC in MeV g<sup>-1</sup> photon<sup>-1</sup>. A spherical phantom of 20 cm radius was used with the source in its center. Simulations were performed with the phantom filled with two different media: pure water and the prostate elemental composition (Table 2). To access  $g_L(r)$ , we took advantage of the cylindrical symmetry of the seed by using co-axial cylinders and parallel planes in order to create concentric square rings around the source transverse plane as SC. The SC dimensions were chosen in order to minimize the impact of the SC size effects, while maintaining an acceptable efficiency. For  $F(r, \theta)$ , square rings were also employed except for  $\theta = 0^\circ$  where cylindrical shaped SC were used.

### Approximation error and uncertainty analysis

Some simplifications were assumed in the MC simulations. Photon-only mode was used instead of the complete photon-electron mode which allows for a significant decrease in the simulation time, while expecting not to introduce a significant error in the results. Another factor which influences the simulation time is the phantom size. The percentage deviation introduced by the cited approximations was evaluated as follows:

$$\delta Y_{|app} = \frac{Y(app) - Y(full)}{Y(full)} \times 100\% \quad (1)$$

where  $Y$  denotes the dosimetric parameter in evaluation,  $Y(app)$  is the dosimetric parameter value calculated with the simplification, and  $Y(full)$  considering the full condition.

Furthermore, a dosimetric uncertainty analysis was performed. In terms of uncertainties, both Type A (MC statistical uncertainties) and Type B (other than statistical) were evaluated and combined to give a total uncertainty ( $k = 1$ ) associated with each parameter in study. The impact of each approximation and the corresponding uncertainty in the dose distribution was evaluated for  $\Lambda$ ,  $g_L(r)$  ( $g_L(0.5 \text{ cm})$ ,  $g_L(5.0 \text{ cm})$ ,  $g_L(8.0 \text{ cm})$ ), and  $F(r, \theta)$  ( $F(0.5 \text{ cm}, 0^\circ)$ ,  $F(5.0 \text{ cm}, 0^\circ)$ ,  $F(8.0 \text{ cm}, 0^\circ)$ ,  $F(0.5 \text{ cm}, 50^\circ)$ ,  $F(5.0 \text{ cm}, 50^\circ)$ ,  $F(8.0 \text{ cm}, 50^\circ)$ ).

We evaluated the following uncertainties in the  $Y$  parameters, considering that each one may occur between a minimum ( $c_{min}$ ) and a maximum ( $c_{max}$ ) value: seed construction, radiation source spectrum, phantom composition and density, tally volume averaging and ionization cross-sections. Then, we used the Law of Propagation of Uncertainty (LPU) [2] to determine the uncertainty due to each component ( $c_i$ ):

$$\sigma_{Y|C}^2 = \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial Y}{\partial c_i} \right)^2 \sigma_{c_i}^2 \quad (2)$$

where

$$\frac{\partial Y}{\partial c_i} = \frac{|Y(c_{max}) - Y(c_{min})|}{c_{max} - c_{min}} \quad (3)$$

The parameters are assumed as random variables bounded by a minimum ( $c_{min}$ ) and maximum ( $c_{max}$ ) value and the probability density distribution approximated by a Type B, or systematic uncertainty, rectangular distribution around their mean values:

$$\sigma_{c_i} = \frac{|c_{max} - c_{min}|}{2\sqrt{3}} \text{ (rectangular distribution).} \quad (4)$$

### Radiation transport MODE

MCNPX can be used either in photon-only (mode p) or in photon-electron mode (mode p e). When considering only mode p, a thick target bremsstrahlung (TTB) model is used to generate non-transported electrons. The bremsstrahlung photons produced by these electrons are banked for later transport, assuming some approximations. For example, the electrons are generated in the direction of the incident photon and the bremsstrahlung photons in the direction of the parent electron. In this work we used photon-only mode, although the relative uncertainty associated with the use of mode p was determined by simulating the dosimetric quantities in analysis with mode p e.

### Phantom geometry

Phantom size is important in order to provide full scattering conditions. In this study, 20 cm radius phantoms were used in the dose-rate calculations and 150 cm in the air-kerma strength. To evaluate the influence of any scattered photons with these phantom radii, simulations were also performed using a phantom with radius of 40 cm for the dose-rate  $\dot{Y}$  parameters. For the air-kerma strength, no other radius was considered as no scatter is involved because the space is defined as vacuum. Results were then compared via an error approximation analysis.

### Seed construction

Dolan et al. [4] performed an extensive analysis of the geometry associated uncertainties in the 6711 seed construction. The following geometric parameters ( $g_i$ ) were evaluated: silver rod length; silver rod diameter; silver rod end face diameter; silver rod beveling angle; silver rod longitudinal position; silver rod transverse position; silver rod angle; radioactive layer thickness; Ti capsule thickness; and Ti capsule end weld thickness.

For each dosimetric parameter ( $Y$ ) in evaluation, the minimum ( $g_{\min}$ ) and maximum ( $g_{\max}$ ) geometric parameters values, as reported by Dolan et al. [4], were used in the calculations. A Type B rectangular probability distribution (Eq. (4)) was considered for each geometric standard uncertainty. The LPU was employed to determinate the geometric uncertainty associated with each  $Y$  parameter (Eq. (2)).

### Radiation source spectrum

To access the dosimetric uncertainty associated with the  $^{125}\text{I}$  energy spectrum and emission intensities used, the spectrum recommended by the TG-43U1 [2] based on NIST analysis [14] was compared with the NNDC  $^{125}\text{I}$  spectrum [15] (Table 1). In this report we have not taken into account the 3.77 keV photons in the NNDC spectrum and we considered that the 30.944 keV and 30.995 keV photon lines are the same and equivalent to the 30.98 keV photons in the TG-43U1 report. The uncertainties related with each intensity values presented in the NNDC radiation decay were used to determinate a minimum ( $s_{\min}$ ) and maximum ( $s_{\max}$ ) intensity values. Each of these values were then used to calculate the dosimetric parameters of interest using the energies presented in the TG-43U1 protocol and maintaining the nominal values of remaining intensities. Again, the LPU was used to access the total uncertainty due to the photon spectrum (Eq. (2)) together with a rectangular probability distribution (Eq. (4)).

### Phantom composition and density

Uncertainties related to the liquid water composition and density were not evaluated as it is considered a simple and readily available material [10]. However, we determined the uncertainties associated with the simulations involving the elemental composition of prostate tissue as reported by Woodard and White [11] (Table 2).

**Table 1**

$^{125}\text{I}$  radiation spectrum as recommended by the AAPM TG-43U1 report [2] and the NNDC [15]. The 5th column presents the uncertainty ( $k = 1$  or 1 standard deviation assumed) related to the intensity values of each photon energy [15]. These uncertainties were used to calculate a minimum ( $s_{\min}$ ) and maximum ( $s_{\max}$ ) value for each photon intensity used in the simulation.

AAPM TG-43U1 [2]		NNDC [15]		$\sigma$	$s_{\min}$	$s_{\max}$
Energy (keV)	Photons per disintegration	Energy (keV)	Photons per disintegration			
		3.77	0.149	0.6		
27.202	0.406	27.202	0.396	1.1	0.385	0.407
27.472	0.757	27.472	0.731	1.9	0.712	0.757
30.98	0.202	30.944	0.0674	1.8	0.1764	0.217
		30.995	0.13	0.3		
31.71	0.0439	31.704	0.0375	0.9	0.0285	0.0465
35.492	0.0668	35.4925	0.0668	1.3	0.0538	0.0798

Woodard and White [11] did not report the uncertainties associated with the elemental composition of the prostate. However, the standard deviations (SD) of seven other body tissues were presented. As such, we calculated the median values of the SD reported for each element of those tissues and assumed them as the prostate tissue elemental composition, SD.

The corresponding tissue density was calculated from the mean CT values or Hounsfield Units (HU) of the prostate clinical target volume (CTV) delineated in the treatment planning CT of 100 patients with prostate cancer as well as the corresponding SD. The prostate physical density (PD) was taken from the CT calibration curve obtained with a tissue characterization phantom. Figure 1 shows the CT calibration curve for the Varian Eclipse PS, but using the PD instead of the relative electronic densities. The conversion to PD was performed in order to obtain the values in units of  $\text{g cm}^{-3}$  for the prostate density. The plot behavior can be predicted by two linear trend curves for CT values ranging from  $-1000$  to  $0$  and above  $0$ :

$$\text{PD} = 0.001019 \text{ CT} + 1.009538, \quad (R^2 > 0.99) \quad -1000 \leq \text{CT} \leq 0. \quad (5)$$

$$\text{PD} = 0.000648 \text{ CT} + 1.006951, \quad (R^2 > 0.99) \quad \text{CT} > 0. \quad (6)$$

A value of  $1.027 \pm 0.003 \text{ g cm}^{-3}$  was obtained for the prostate density using Eq. (6). The SD was calculated by substituting in Eq. (6) the minimum and maximum CT values by those obtained through the HU standard deviation of the 100 patients in study.

The total uncertainties associated with the phantom composition were ascertained by calculating the  $Y$  parameters using the minimum ( $d_{\min}$ ) and maximum ( $d_{\max}$ ) density values in the

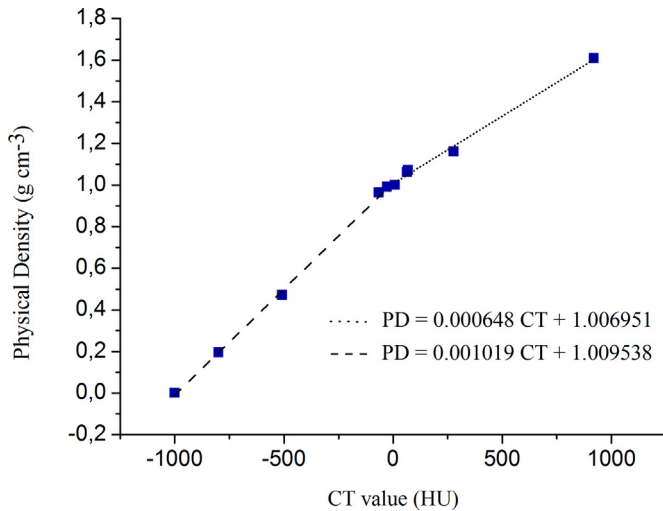
**Table 2**

Elemental composition and density of the used phantom media.

Elemental composition (% by mass)	Medium		
	Dry air, 40% relative humidity [2]	Pure, degassed water [2,14]	Prostate tissue [11]
H	0.0732	11.1898	$10.5 \pm 0.1$
C	0.0123		$8.9 \pm 3.6$
N	75.0325		$2.5 \pm 0.4$
O	23.6077	88.8102	$77.4 \pm 3.8$
Na			$0.2 \pm 0.0$
P			$0.1 \pm 0.0$
S			$0.2 \pm 0.0$
K			$0.2 \pm 0.0$
Ar	1.2743		
Density ( $\text{g cm}^{-3}$ )	$1.20\text{e-}3$	0.998	$1.027 \pm 0.003^a$

<sup>a</sup> This study





**Figure 1.** CT calibration curve: physical density as a function of the CT values. Dashed line: linear fit to CT values below or equal to 0; Dotted line: linear fit to CT values above 0.

phantom density, as well as by replacing each fraction of the elemental composition by their value less ( $ec_{\min}$ ) and plus ( $ec_{\max}$ ) its SD. In each calculation the other parameters were set to their nominal values. The LPU (Eq. (2)) was employed with the rectangular probability distribution (Eq. (4)) for both density and elemental composition. The resulting uncertainties were summed in order to obtain a total uncertainty due to the phantom composition.

#### Scoring cells (SC)

The SC must be small enough to minimize the tally volume averaging, but large enough to maintain low statistical uncertainties. In order to evaluate the uncertainties in the Y parameters due to tally volume averaging, simulations were performed using SC with  $\pm 25\%$ ,  $\pm 50\%$ ,  $\pm 75\%$  and  $\pm 95\%$  of the thickness ( $\Delta_T$ ) and length ( $\Delta_L$ ) nominal values. The standard deviation of the tally results corresponding to each Y parameter was calculated.

In addition, graphics of the tally results as a function of the distance to the source were performed and adjusted to second order exponential decay functions. To evaluate the volume averaging effect in the tally results of the SC referred above, the fitted function were integrated over each thickness and length dimensions and then divided by the respective integration interval. These results were compared with the value of the function through a percentage error approach.

SC dimensions representing percentage errors below 0.5% and tally values between the nominal result  $\pm$  SD were considered to follow a rectangular distribution (Eq. (4)). The total uncertainty due to tally volume averaging was assessed by summing in quadrature the LPU result (Eq. (2)) of the Y uncertainties due to  $\Delta T$  and  $\Delta L$ .

#### Ionization cross-sections

MC calculations were performed with the MCNPX code released by Los Alamos Laboratory and the default .p04 tables processed from the National Nuclear Data Center's ENDF/B-VI.8 library based on EPDL97 [12]. Regarding the EPDL97 data library, an attempt was made to provide some uncertainties related to the photoionization cross sections for given photon energy ranges. The maximum uncertainty for the photoionization cross section presented by the EPDL97 for the energy range of interest (5 keV – 100 keV) is 2% ( $k = 1$  assumed). Since photoionization is the predominant interaction at these energy ranges, the referred

uncertainty may be assumed as the total cross-section or mass attenuation coefficients uncertainty ( $\mu/\rho$ ) [16]. In this study, we further assumed that this is the uncertainty related to the energy-absorption coefficients ( $\mu_{en}/\rho$ ).

To access this uncertainty impact in  $\Delta$ ,  $S_k$  was recalculated substituting each of the  $(\mu_{en}/\rho)_i$  coefficient in dry air by its minimum  $[(\mu_{en}/\rho)_{\min} = (\mu_{en}/\rho)_i - (\mu_{en}/\rho)_i \times 0.02]$  and maximum  $[(\mu_{en}/\rho)_{\max} = (\mu_{en}/\rho)_i + (\mu_{en}/\rho)_i \times 0.02]$  values, for the energy range in use, while maintaining the other coefficients at their nominal values. The  $\Delta$  variations due to  $(\mu_{en}/\rho)_i$  were assessed by keeping the dose-rate at the reference point in water at its nominal value calculated with the \*f4 cell energy fluence tally and the  $\mu_{en}/\rho$  coefficients for liquid water. The variations in  $\Delta$  were determined by substituting the  $(\mu_{en}/\rho)_i$  coefficients by their minimum and maximum values for dose-rate calculation in the \*f4 tally, maintaining  $S_k$  at the nominal value. The rectangular distribution was used to determine each standard deviation and the LPU to achieve the total uncertainty related with the parameter  $\Delta$  due the uncertainties in the  $\mu_{en}/\rho$  coefficients for air and water.

The dose-rate related parameters were also calculated using \*f4 tally and the minimum and maximum  $(\mu_{en}/\rho)_i$  coefficients in water. Again, the rectangular distribution was employed and the LPU for the total uncertainty related to each parameter in evaluation.

#### Clinical parameters evaluation

A retrospective analysis of the plan dosimetry of a total of 30 patients treated for prostate cancer with  $^{125}\text{I}$  seeds with a prescription dose of 145 Gy was performed. The PS, VariSeed8.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), was used to calculate the dosimetric distributions with an average of 50 implanted seed (minimum of 32 and maximum of 94) with a source strength of 0.5 mCi. This PS allows the manipulation of the input dosimetric parameters  $\Delta$ ,  $g_L(r)$ ,  $F(r, \theta)$  and  $\phi_{an}(r)$ . Three sets of parameters were used as input: the one recommended in TG-43U1, the one calculated in water using MCNPX and the one calculated in prostate medium with MCNPX for the Amersham model 6711 seed. The DVH resulting from these different sets of parameters were evaluated and compared. The following clinical dosimetric parameters as recommended by AAPM TG-137 [17] were evaluated:  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  and  $D_{90}$  for prostate,  $V_{100}$  and  $D_{0.1cc}$  for rectum, and  $D_{10}$  and  $D_{30}$  for urethra.

## Results

#### Validation of the liquid water derived parameters

The dosimetric parameters recommended by the TG-43U1 [2] formalism ( $\Delta_w$ ,  $g_L(r)_w$ ,  $F(r, \theta)_w$  and  $\phi_{an}(r)_w$ ) were determined in water medium with full backscattering conditions and compared with other reported values for the same source. The deviations of our calculated parameters in water were calculated using the expression:

$$\Delta Y_{w/r} = \left[ \frac{Y_w}{Y_r} - 1 \right] \cdot 100\% \quad (7)$$

where  $Y_w$  is the dosimetric parameter calculated in water and  $Y_r$  the corresponding reported parameter value.

Regarding the dose-rate constant,  $\Delta_w$ , MC simulations yielded a value of  $0.936 \pm 0.066 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$ . Table 3 presents our calculated radial dose function,  $g_L(r)_w$ , and its deviation from other published results ( $\Delta g_L(r)_w/r$ ), both using MC simulations and measured with TLDs.

For the 2D ( $F(r, \theta)_w$ ) and 1D ( $\phi_{an}(r)_w$ ) anisotropy functions, results are compared with other reports in Figs. 2 and 3 for distances

from the source of 0.5 cm and 5 cm, respectively. Figure 4 shows the deviation of the 1D anisotropy function from published results ( $\Delta\phi_{an}(r)_{w/r}$ ) both from MC simulations and TLD measurements.

#### Approximation error and uncertainty analysis

The percentage error and uncertainty values obtained in this study are summarized in Tables 4 and 5, respectively. The TTB model approximations in the MCNPX code yielded differences which increase with the distance from the source achieving a maximum deviation of 3.7% at the radial distance of 8 cm in this analysis. Phantom sizes used were found to provide full scatter conditions (deviations smaller than 0.1%).

The seed geometry was found to be the major source of uncertainty on the final dose results with a maximum of 11.5% at a radial distance of 0.5 cm from the source and an angle of  $0^\circ$ . The uncertainties associated with the internal geometry were considerably higher at the longitudinal axis ( $\theta = 0^\circ$ ) and decreased as the distance from the source increases. The greatest uncertainties at the axial axis were of 3.2% for an intermediate distance of 5 cm and at an angle of  $50^\circ$  of 1.4% at 8 cm.

The uncertainties associated to the spectrum and phantom composition presented a similar behavior increasing with the distance from the source and were greater at 8 cm and  $\theta = 90^\circ$  with 0.8% for the source spectrum and 2.3% for the phantom composition.

Uncertainties associated with the SCs were under 0.2%, except for the distances near the source at the longitudinal axis with an uncertainty of 6.9% at 0.5 cm. Also the ionization cross section uncertainties were negligible for  $g_L(r)_w$  and  $F(r,\theta)_w$  ( $<0.1\%$ ), and below 1% for  $A_w$ . Type A uncertainties were kept under 0.2%, except for the greatest distances from the source at the longitudinal axis with a maximum of 0.6% at 5 cm ( $\theta = 0^\circ$ ).

#### Comparison of the liquid water results with prostate tissue

The computed results for the TG-43U1 recommended parameters using liquid water were compared against those obtained using

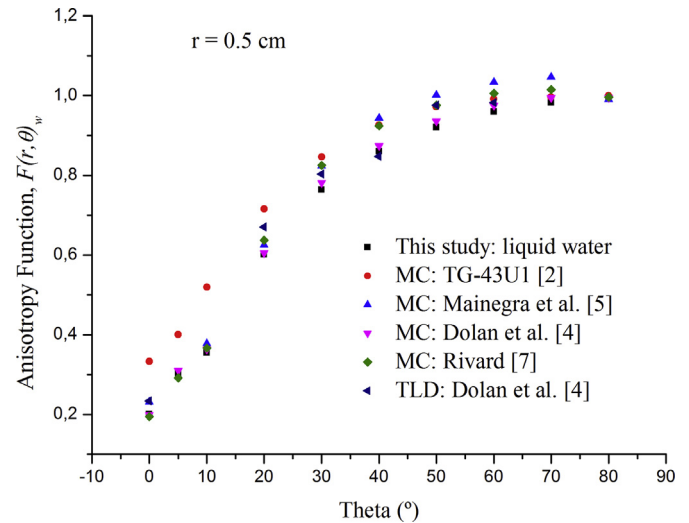


Figure 2. Results for the anisotropy function as a function of the angle for a distance of 0.5 cm from the source and comparison with published data.

the prostate tissue ( $A_p$ ,  $g_L(r)_p$ ,  $F(r,\theta)_p$ , and  $\phi_{an}(r)_p$ ). The deviations of the results in prostate-like tissue medium from water were calculated by:

$$\Delta Y_{p/w} = \left[ \frac{Y_p}{Y_w} - 1 \right] \cdot 100\% \quad (8)$$

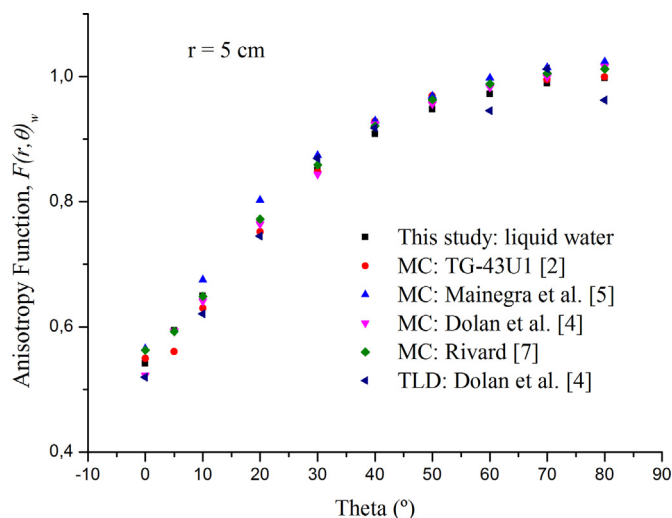
where  $Y_w$  is the dosimetric parameter calculated in water and  $Y_p$  the corresponding parameter resulting from the prostate medium calculations.

For the dose-rate constant,  $A$ , MC calculations demonstrated that dose calculation in water overestimates  $A$  by 1% as a  $A_p$  of  $0.926 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$  was obtained when replacing the liquid water by the prostate parameters.

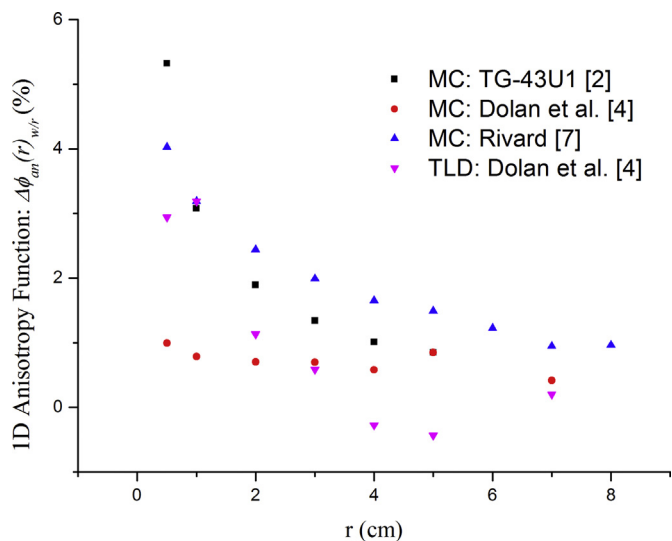
Table 3

Radial dose function,  $g_L(r)_w$ , results for the 6711 seed in water at radial distances between 0.1 and 11 cm and comparison with other reported results ( $\Delta g_L(r)_{w/r}$ ) both using MC simulation and measured with TLD.

Radial distance (cm)	$g_L(r)_w$ (this study)	$\Delta g_L(r)_{w/r}$ (%)					
		MC				TLD	
		TG-43U1 [2]	Mainegra et al. [6]	Dolan et al. [4]	Rivard [7]	TG-43 [3]	Dolan et al. [4]
0.1	1.104	4.61		−0.48	6.53		
0.12	1.109						
0.15	1.113	3.26			5.31		
0.2	1.114			0.53	4.19		8.24
0.25	1.110	2.63			3.40		
0.3	1.105			0.19	2.80		
0.4	1.093			0.41	2.00		
0.5	1.080	0.87	−0.90	0.49	1.34	3.88	−1.88
0.75	1.042	0.05		0.14			
1	1.000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.5	0.906	−0.21	0.22	0.12	−0.76	−2.15	−1.41
2	0.810	−0.55	0.25	0.57	−1.27	−2.70	−1.03
2.5	0.716		−2.11		−1.82	−2.08	
3	0.628	−0.59	−1.28	0.36	−2.29	−0.59	−0.27
4	0.477	−3.81	−0.61	0.44	−2.83	3.04	0.44
5	0.358	−1.77	0.05	0.72	−3.36	3.95	0.44
6	0.265	−1.72	0.06	0.90	−3.86	0.51	0.51
7	0.196	−1.50	0.62	1.04	−4.39	−3.92	−0.50
8	0.145	−2.35	0.15	1.06	−4.29		−4.29
9	0.106	−2.63	0.41	0.13	−4.38		−6.07
10	0.078	−3.08	−3.20	1.07	−5.09		−8.44
11	0.057						



**Figure 3.** Results for the anisotropy function as a function of the angle for a distance of 5 cm from the source and comparison with published data.



**Figure 4.** 1D anisotropy function calculated in this study in water medium as compared to the reported data for the same source ( $\Delta\phi_{an}(r)_{w/r}$ ).

**Table 4**  
Approximation error analysis of Monte Carlo calculations.

$r$ (cm)→	% $\mu_{g_L(r)}$			% $\mu_{F(r,\theta)}$						% $\sigma_A$
	0.5	5	8	0.5	5	8	0.5	5	8	
$\theta$ (°)→	90			0	50	0	50	0	50	90
Radiation transport code	−0.55%	2.34	3.69	1.51	0.39	1.29	−0.06	−0.93	−0.32	1.45
Phantom geometry	0.00	0.00	0.01	0.07	0.01	−0.06	−0.03	−0.05	−0.03	−0.01

**Table 5**  
Uncertainties analysis of Monte Carlo calculations.

$r$ (cm)→	% $\mu_{g_L(r)}$			% $\mu_{F(r,\theta)}$						% $\sigma_A$
	0.5	5	8	0.5	5	8	0.5	5	8	
$\theta$ (°)→	90			0	50	0	50	0	50	90
Seed geometry	2.38	3.16	2.86	11.46	1.10	7.02	0.99	6.80	1.40	6.94
Source spectrum	0.04	0.40	0.82	0.11	0.01	0.21	0.03	0.18	0.07	0.06
Phantom composition and density	0.20	1.40	2.26	0.13	0.01	0.31	0.05	0.20	0.03	—
Scoring cells	0.02	0.01	0.02	6.88	0.04	0.19	0.04	0.00	0.01	0.12
Ionization cross sections	0.0	0.04	0.08	0.09	0.02	0.05	0.0	0.02	0.0	0.92
MC statistics	0.02	0.06	0.12	0.12	0.04	0.57	0.08	0.42	0.16	0.13
Quadrature sum (water)	2.38	3.19	2.98	13.37	1.10	7.05	0.99	6.82	1.41	7.00

Values of  $g_L(r)_p$  exhibit a positive  $\Delta g_L(r)_{p/w}$  deviation (higher values in prostate) for distances from the source below 1 cm whilst the difference becomes negative (lower values in prostate) for distances higher than 1 cm (Table 6). Furthermore, the differences increase in absolute value with the radial distance giving rise to a  $\Delta g_L(r)_{p/w}$  of  $-6.7\%$  at 11 cm.

Table 7 shows the MC results obtained for the 2D  $F(r,\theta)_p$  and 1D  $\phi_{an}(r)_p$  calculated in the prostate medium and the corresponding deviations,  $\Delta F(r,\theta)_{p/w}$  and  $\Delta\phi_{an}(r)_{p/w}$ , from the liquid water medium results. The values of the 2D  $F(r,\theta)$  are higher in prostate than in water with a minimum deviation of 0.5% observed for a distance of 0.5 cm from the source in the longitudinal axis. This deviation slightly increases with the angle, but a more pronounced increase was observed with the distance from the source, reaching 6.0% at 8 cm for angles higher or equal to 60°. Regarding the 1D  $\phi_{an}(r)$ , deviations from 0.9% at 0.5 cm to 5.4% at 8 cm were obtained.

### Clinical evaluation

The deviations related to the clinical dosimetric parameters from the water calculations of this study ( $D_{Y,w}$ ) in relation to the TG-43U1 consensus dataset ( $D_{Y,TG-43C}$ ),  $\Delta D_{w/TG-43C} = [(D_{Y,w}/D_{Y,TG-43C}) - 1] \cdot 100\%$ , and from water to the prostate medium ( $D_{Y,p}$ ) derived parameters,  $\Delta D_{p/w} = [(D_{Y,p}/D_{Y,w}) - 1] \cdot 100\%$ , obtained for the three sets of dosimetric parameters used as input in the PS were analyzed. Figures 5–7 represent these deviations with the entire DVHs averaged over the 30 patients for each structure under investigation.

### Prostate

Regarding the  $\Delta D_{w/TG-43C}$  for prostate, deviations of  $-2.57 \pm 0.90\%$ ,  $-12.92 \pm 4.57\%$  and  $-5.79 \pm 1.09\%$  were observed for the clinical relevant endpoints of  $V_{100}$ ,  $V_{150}$ , and  $D_{90}$ , respectively. Analyzing the complete averaged DVH, a decrease in the deposited dose for the water MC medium of this study in relation to the TG-43U1 consensus dataset results was achieved with a maximum difference of  $-20.52\%$  for the maximum dose reported (290 Gy). When considering the  $\Delta D_{p/w}$ , smaller (and almost insignificant) deviations were obtained with  $0.04 \pm 0.04\%$ ,  $0.31 \pm 0.16\%$  and  $0.10 \pm 0.05\%$ , for  $V_{100}$ ,  $V_{150}$ , and  $D_{90}$ , respectively. Although a consistent increase in the deposited dose was observed in the prostate medium in relation to the water medium, the maximum difference achieved was of 1.38% for the maximum reported dose of 290 Gy.

**Table 6**

Radial dose function,  $g_L(r)_p$ , results for the 6711 seed in prostate medium at radial distances between 0.1 and 11 cm and comparison with results obtained in liquid water ( $\Delta g_L(r)_{p/w}$ ).

Radial distance (cm)	$g_L(r)_p$	$\Delta g_L(r)_{p/w}$ (%)
0.1	1.109	0.5
0.12	1.114	0.5
0.15	1.119	0.5
0.2	1.119	0.5
0.25	0.116	0.5
0.3	1.110	0.5
0.4	1.098	0.4
0.5	1.084	0.3
0.75	1.044	0.2
1	1.000	0.0
1.5	0.903	−0.3
2	0.804	−0.7
2.5	0.708	−1.2
3	0.619	−1.4
4	0.466	−2.2
5	0.347	−3.0
6	0.256	−3.5
7	0.188	−4.2
8	0.137	−5.1
9	0.100	−5.6
10	0.073	−6.2
11	0.053	−6.7

### Rectum and urethra

The results for rectum and urethra are summarized in Table 8. The same trend was followed for the prostate with a higher deposited dose for the TG-43U1 consensus dataset regarding the water results from this study and an also higher, however less visible deposited dose with the prostate medium in relation to water. Furthermore, this tendency is not observed in a linear way with increasing dose, resulting in a minimum  $\Delta D_{w/TG-43C}$  of −49.25% for 200 Gy and a maximum  $\Delta D_{p/w}$  of 5.88% for 290 Gy for rectum and a minimum  $\Delta D_{w/TG-43C}$  of −63.48% for 225 Gy and a maximum  $\Delta D_{p/w}$  of 5.89% for 255 Gy in the urethra.

### Discussion

#### Validation of the liquid water derived parameters

A value of  $0.936 \pm 0.066$  cGy h<sup>−1</sup> U<sup>−1</sup> was obtained for the dose rate constant,  $A_w$ , in this study. Regarding this parameter, a deviation,  $\Delta A_w$ , of −3.01% was found in relation to the consensus dataset value [2]. Comparing with more recent MC estimates, the same deviations are reduced to −0.6% (relatively to Dolan et al. [4]) and 1.3% (relatively to Taylor and Rogers [8]). However, the total uncertainty related to this parameter determination was found to be 7% and all these reported values are within our combined standard uncertainty interval.

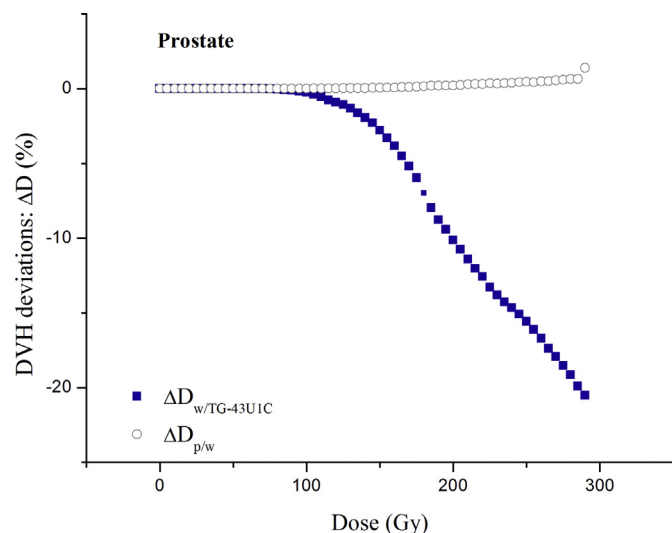
Regarding the radial dose function,  $g_L(r)_w$ , our simulations agree within 4.61% with the consensus TG-43U1 dataset [2], 3.20% with Mainegra et al. [6], 1.07% with Dolan et al. [4] (our standard for the seed geometry implementation), and 6.53% with Rivard [7], considering other MC results. Comparison with the TLD results agree within 4% with the consensus TG-43 [3] and within 2% with Dolan et al. [4] for distances  $0.5 \text{ cm} \leq r \leq 7 \text{ cm}$  but within 8.5% for smaller and larger distances. If considering the standard uncertainties found, this is 2.38% for the  $g_L(0.5 \text{ cm})_w$ , 3.19% for  $g_L(5.0 \text{ cm})_w$ , and 2.98% for  $g_L(8.0 \text{ cm})_w$ , values reported in the TG-43U1 [2], Mainegra et al. [6], and the MC results of Dolan et al. [4] were all within the standard uncertainties calculated.

Regarding the 2D anisotropy function,  $F(r, \theta)_w$ , our simulations agree with Dolan et al. [4] and Rivard [7] MC results within 3.5%

**Table 7**  
2D,  $F(r, \theta)_p$ , and 1D,  $\phi_{an}(r)_p$ , anisotropy functions data for the 6711 seed in prostate medium and comparison with results obtained in liquid water ( $\Delta Y(r, \theta)_{p/w}$ ).

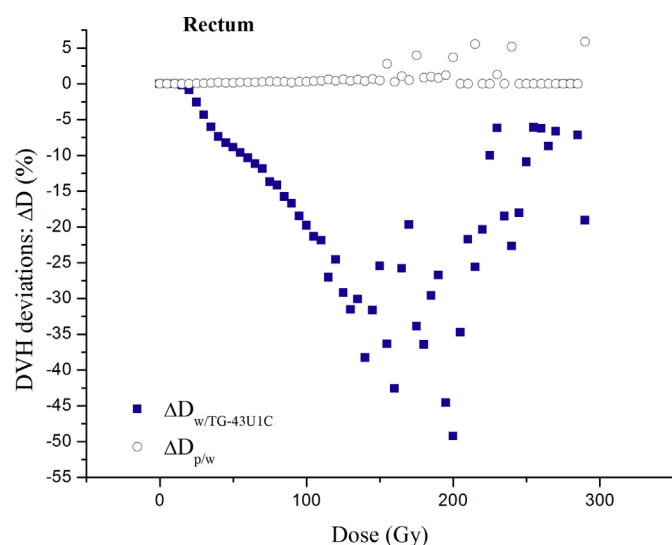
$\theta$ (°)	Distance from the source (cm)																	
	0.5		1		2		3		4		5		6		7		8	
	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	$\Delta Y(r, \theta)_{\text{plw}}$ (%)	
0	0.201	0.5	0.287	0.7	0.395	0.9	0.459	1.9	0.504	2.8	0.561	3.6	0.601	3.9	0.634	4.9	0.674	5.6
5	0.306	0.8	0.393	0.9	0.484	1.5	0.540	2.1	0.583	2.8	0.615	3.5	0.642	3.9	0.662	5.0	0.683	5.5
10	0.358	0.8	0.457	1.0	0.552	1.5	0.604	2.1	0.645	3.0	0.673	3.6	0.693	4.0	0.717	4.8	0.737	5.4
20	0.607	0.9	0.661	1.2	0.720	1.8	0.754	2.3	0.779	3.0	0.798	3.7	0.841	4.3	0.828	4.9	0.840	5.9
30	0.771	1.0	0.797	1.2	0.831	1.8	0.852	2.4	0.869	3.2	0.884	4.0	0.896	4.3	0.907	5.0	0.917	5.9
40	0.869	1.0	0.885	1.2	0.907	1.8	0.921	2.4	0.934	3.2	0.944	3.9	0.954	4.4	0.962	5.1	0.971	5.9
50	0.930	1.0	0.940	1.2	0.954	1.8	0.964	2.4	0.976	3.1	0.984	3.8	0.991	4.5	1.000	5.1	1.009	5.8
60	0.969	1.0	0.975	1.2	0.986	1.9	0.995	2.5	1.003	3.2	1.010	3.9	1.017	4.4	1.027	5.1	1.034	6.0
70	0.993	1.0	0.997	1.3	1.006	1.8	1.013	2.4	1.021	3.2	1.028	4.0	1.035	4.4	1.042	5.1	1.050	6.0
80	1.006	1.0	1.009	1.2	1.016	1.8	1.022	2.4	1.029	3.2	1.036	3.9	1.043	4.4	1.049	5.1	1.057	5.9
$\phi_{\text{an}}(r)_{\text{p}}$	0.932	0.9	0.926	1.1	0.939	1.6	0.950	2.2	0.960	2.9	0.969	3.5	0.977	4.0	0.985	4.6	0.994	5.4



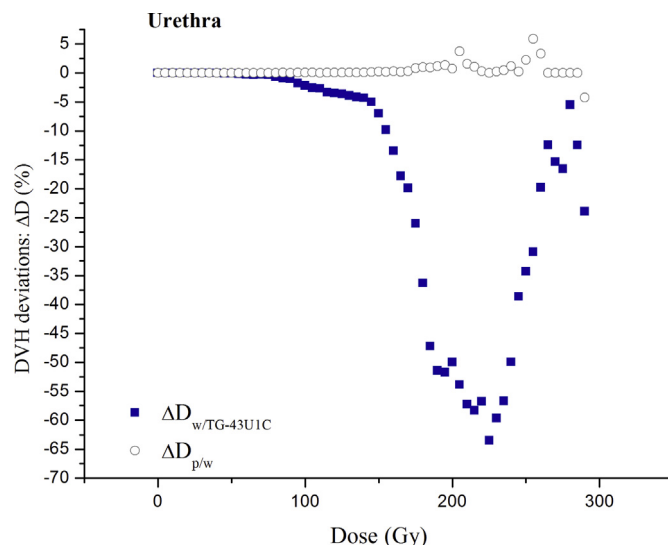


**Figure 5.** Deviations of the DVHs of the prostate (CTV) averaged over the 30 patients treated with  $^{125}\text{I}$  LDRBT seeds for prostate cancer. Differences between the DVHs results obtained when using water medium (MC simulations – this study) and the TG-43U1 consensus parameters dataset ( $\Delta D_{w/TG-43C}$ ) used as input in the VariSeed PS and between prostate medium and water ( $\Delta D_{p/w}$ ) are represented.

and 7.5%, respectively and agree within our standard uncertainties for the  $F(r,0)_w$  calculations. The maximum deviation from the Dolan et al. [4] TLD results is 14.4% at 0.5 cm from the source in the longitudinal axis ( $\theta = 0^\circ$ ). These deviations considerably decrease as the angle increases with an absolute average difference of 5.7% at  $\theta = 0^\circ$  and below 2% at  $\theta = 70^\circ$  and  $\theta = 80^\circ$ . Higher differences were found relatively to the consensus TG-43U1 dataset [2], being as high as 40% at 0.5 cm and  $\theta = 0^\circ$ . The agreement is improved with the increasing distance and angle, with a maximum difference of 6.0% at 5 cm ( $\theta = 5^\circ$ ) and below 1% at  $\theta = 80^\circ$  for all compared distances. The  $F(r,\theta)_w$  consensus dataset was selected from the Weaver's [18] semiempirical MC data. Instead of a realistic source geometry model, Weaver [18] used a simple line-source model



**Figure 6.** Deviations of the DVHs of the rectum averaged over the 30 patients treated with  $^{125}\text{I}$  LDRBT seeds for prostate cancer. Differences between the DVHs results obtained when using water medium (MC simulations – this study) and the TG-43U1 consensus parameters dataset ( $\Delta D_{w/TG-43C}$ ) used as input in the VariSeed PS and between prostate medium and water ( $\Delta D_{p/w}$ ) are represented.



**Figure 7.** Deviations of the DVHs of the urethra averaged over the 30 patients treated with  $^{125}\text{I}$  LDRBT seeds for prostate cancer. Differences between the DVHs results obtained when using water medium (MC simulations – this study) and the TG-43U1 consensus parameters dataset ( $\Delta D_{w/TG-43C}$ ) used as input in the VariSeed PS and between prostate medium and water ( $\Delta D_{p/w}$ ) are represented.

together with a photon fluence anisotropy function measured in air at 100 cm from the source with a scintillation detector of 2.5 cm diameter. The discrepancies of the Weaver's [18] results with this study estimations, as well as with Dolan et al. [4] and Rivard [7], especially in the longitudinal axis, may be due to volume averaging errors not taken into account by the Weaver method, as stated by Dolan et al. [4]. On the other hand, results for the 1D anisotropy function,  $\phi_{an}(r)_w$ , agree with Dolan et al. [4] within 1.0% (MC) and 3.2% (TLD), with Rivard [7] within 4.0% (MC) and with the consensus TG-43U1 dataset [2] within 5.3% (MC). These maximum differences, however, decrease with increasing distance from the source for all reports.

### Clinical dosimetry

Variations in the clinical dosimetry results were analyzed by introducing different dosimetric parameters derived from the TG43-U1 formalism as input in the PS. Dosimetric parameters calculated in water phantom using MC methods were compared with parameters calculated in a prostate-like medium employing the same methodology and with the set of parameters recommended by the TG-43U1 protocol.

**Table 8**

Clinical dosimetric parameters obtained for rectum and urethra and corresponding deviation from the TG-43U1 consensus dataset used as input and the water parameters obtained in this study ( $\Delta D_{w/TG-43C}$ ) and between the prostate and water medium ( $\Delta D_{p/w}$ ) averaged over the 30 patients.

			$\Delta D_{w/TG-43C}$ (%)	$\Delta D_{p/w}$ (%)
Rectum	$V_{100}$ (cc) <sup>a</sup>	<2 cm <sup>3</sup>	$-2.03 \pm 2.43$	$0.05 \pm 0.12$
	$D_{0.1cc}$	<150%	$-5.12 \pm 0.49$	$0.11 \pm 0.06$
Urethra	$D_{10}$ (Gy)	<150%	$-5.04 \pm 0.41$	$0.09 \pm 0.06$
	$D_{30}$ (Gy)	<130%	$-5.07 \pm 0.33$	$0.08 \pm 0.06$

<sup>a</sup> Due to the very low volume of the rectum irradiated with 100% of the prescription dose, and even zero in many of the clinical calculations, deviations were either in the order of 100% or divided by zero. In order to facilitate the understanding of the data, these values were normalized to the maximum value allowed (2 cc), this is,  $\Delta(V_{100})_{w/TG-43C} = [(V_{100,w} - V_{100,TG-43C})/2 \text{ cc}] \cdot 100\%$  and  $\Delta(V_{100})_{p/w} = [(V_{100,p} - V_{100,w})/2 \text{ cc}] \cdot 100\%$ .

### Water phantom VS prostate-like medium

For  $^{125}\text{I}$  low-energy ( $\sim 27\text{--}31\text{ keV}$ ) sources, the photoelectric effect is the dominant process of the X-ray interaction with matter. Furthermore, the absorption cross-section due to the photoelectric effect strongly increases with the atomic number,  $Z$ , being roughly proportional to  $Z^3 - Z^4$ . Considering an effective  $Z$  for the water and prostate media used in this study of 7.7 and 7.6, respectively, the probability of photoelectric interaction in water is 1.02–1.03 times that for the prostate, which is compensated by the higher density of the prostate medium ( $1.027\text{ g/cm}^3$  vs  $0.998\text{ g/cm}^3$ ). Moreover, when we compare the mass energy-absorption coefficients ( $\mu_{\text{en}}/\rho$ ) for photons in water ( $0.1557\text{ cm}^2/\text{g}$ ) and soft tissue ( $0.1616\text{ cm}^2/\text{g}$ ) [12] a relative difference of 3.8% is observed for the energy of 30 keV. However, when comparing the clinical DVH obtained for the two media, although the absorbed dose is consistently higher in prostate in relation to that in water, the observed  $\Delta D_{\text{p/w}}$  is of 1.4% for the prostate structure and of 5.9% for the rectum and urethra (weighing here the lower doses achieving these last two surrounding tissues).

Other studies have shown a dose underestimation with calculations in water comparing to prostate-like medium regarding the clinical dosimetric parameters for prostate. Hanada et al. [19] compared the TG-43U1 parameters,  $A$  and  $g_{\text{L}}(r)$ , using MC simulations, for water, male soft tissue and prostate tissue. The comparison of the  $D_{90}$ ,  $V_{100}$  and  $V_{150}$  prostate endpoints showed a dose underestimation of  $1.7 \pm 0.2\%$ ,  $0.4 \pm 0.5\%$  and  $2.0 \pm 0.5\%$ , respectively, for the prostate tissue relatively to that in water. Carrier et al. [20] found differences between MC simulations in water and prostate between 4.4% and 4.8% for the  $D_{90}$  parameter and Landry et al. [21] of  $-2.0\%$  with dose transported in prostate medium, but scored in water. Also CT-based studies comparing homogeneous water phantom with heterogeneous phantom revealed a dose underestimation of  $2.8 \pm 0.7\text{ Gy}$  in  $D_{90}$  [22] and a decrease of 5.6% in the tissue irradiated volume [23].

### Water phantom VS TG-43U1

More pronounced differences were observed when comparing the results of our MC calculations in water regarding the PS input parameters and the consensus dataset of the TG-43U1 protocol. These differences may arise from the different methods used for obtaining the input parameters as already discussed in the Section 4.1. We have followed the Dolan et al. [4] geometric recommendations and the 1999 NIST standard [13] for  $A$  determination. Our input parameters agree well with that presented in Dolan et al. [4] report for MC calculations (within 1.1% in  $A_{\text{w}}$  and  $g_{\text{L}}(r)_{\text{w}}$  and 3.5% in  $F(r, \theta)_{\text{w}}$ ). Differences in relation to the TG-43U1 consensus dataset were more pronounced: we found a  $-3.0\%$  deviation in  $A_{\text{w}}$  and a maximum of 4.6% in  $g_{\text{L}}(r)_{\text{w}}$  and  $-39.8\%$  in  $F(r, \theta)_{\text{w}}$ . These deviations are in agreement with that found in the clinical DVHs and clinically relevant parameters and show that one should be very careful when choosing the PS input parameters.

### Uncertainty analysis

Regarding the approximations considered in the MC calculations and the calculated uncertainties associated to them we found a combined uncertainty up to 5.3% in the  $g_{\text{L}}(r)_{\text{w}}$  function, 13.5% in the  $F(r, \theta)_{\text{w}}$  function and 7.2% in  $A_{\text{w}}$ . These differences were mainly due to the seed geometry variations which means that the precision in seeds manufacturing and the correct choice of its dimensions is of major importance for the  $^{125}\text{I}$  implant dosimetry, having a greater influence than the phantom composition and density.

There are other sources of uncertainties in the LDRBT dosimetry that, although not included in this study, could influence the clinical results. For example, prostate tissue was considered to be

homogeneous. However, Meigooni et al. [24] found that changing the calcium content from 1.7% to 2.3% may lead to differences up to 5% in the conversion factors of the water equivalent material to water for  $^{125}\text{I}$  sources. On the other hand, we only have considered the uncertainties related to a single source dosimetry, not taking into account the effects of seed anisotropy and interseed attenuation. Chibani et al. [25] investigated these effects for  $^{125}\text{I}$  prostate implants for two idealized and two real prostate implants. Absolute total dose differences between full MC simulations and point-source dose–kernel superposition were as high as 4.4% for the idealized model and 4.6% for the clinical model. Carrier et al. [26] found deviations of 6.8% for the prostate  $D_{90}$  when comparing a clinical technique to a full MC simulation, of which 4.3% were due to the interseed attenuation and 2.5% to the tissue composition.

### Conclusions

Differences in our dose distributions in water and prostate medium were small, with a mean difference from all DVH points of 0.5% and maximum deviation of 5.9%. We may then conclude that the uncertainties found in association with the MC simulations, as well as with the literature comparison, are of the same order of magnitude as the differences between water and prostate medium results. The selection of the input parameters in the PS should be careful, as it may affect considerably the dose distributions. The precision in the seeds production and the right use of its internal geometry in the MC calculation is of major relevance for the accuracy of the results.

### References

- [1] International Agency for Research on Cancer. Globocan; 2008 (Section of Cancer, 2008). Information (23-10-2012), <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74.
- [3] Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys* 1995;22:209–34.
- [4] Dolan J, Zuofeng L, Williamson JF. Monte Carlo and experimental dosimetry of an  $^{125}\text{I}$  brachytherapy seed. *Med Phys* 2006;33:4675–84.
- [5] Mainegra E, Capote R. Dosimetric characterization of low energy brachytherapy sources: an EGS4 Monte Carlo study. In: Proceedings of the Second International Workshop on EGS (Tsukuba: Japan, KEK Proceedings 200-20; 2000. pp. 74–91.
- [6] Mainegra E, Capote R, López E. Radial dose functions for  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ , and  $^{192}\text{Ir}$  brachytherapy sources: an EGS4 Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2000;45:703–17.
- [7] Rivard MJ. Monte Carlo radiation dose simulations and dosimetric comparison of the model 6711 and 9011  $^{125}\text{I}$  brachytherapy sources. *Med Phys* 2009;36:486–91.
- [8] Taylor REP, Rogers WO. An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters. *Med Phys* 2008;35:4228–41.
- [9] Beaulieu L, Tedgren AC, Carrier JF, Davis SD, Mourrada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys* 2012;39:6208–36.
- [10] DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, Mitch MG, Rivard MJ, Stump KE, et al. AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO report: a dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources. *Am Assoc Phys Med* 2011;38:782–801.
- [11] Woodard HQ, White DR. The composition of body tissues. *Br J Radiol* 1986;59:1209–19.
- [12] Cullen DE, Hubbell JH, Kissel L. Report No UCRL-50400. EPDL97: the evaluated Photon Data Library, '97 Version. Lawrence Livermore National Laboratory, vol. 6. Gaithersburg, MD 20899: National Institute of Standards and Technology; 1997. rev 5.
- [13] Seltzer SM, Lamperti PJ, Loevinger R, Mitch MG, Weaver JT, Coursey BM. New national air-kerma-strength standards for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy seeds. *J Res Natl Inst Stand Technol* 2003;108:337–58.
- [14] Hubbell JH, Seltzer SM. Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV for elements  $Z = 1$  to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest. National Institute of

- Standards and Technology: <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>, [last updated when cited: December 9, 2011].
- [15] Katakura. Nuclear data sheets 112, 495. National Nuclear Data Center. Brookhaven National Laboratory; 2011. [www.nndc.gnl.gov/nndat2/decaysearchdirect.jsp?nnc=125I&nnc=nds](http://www.nndc.gnl.gov/nndat2/decaysearchdirect.jsp?nnc=125I&nnc=nds).
  - [16] Hubbell JH. Review of photon interaction cross section data in the medical and biological context. *Phys Med Biol* 1999;44:R1–22.
  - [17] Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. AAPM Task Group No. 137 report: AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Med Phys* 2009;36:5310–22.
  - [18] Weaver K. Anisotropy functions for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  sources. *Med Phys* 1998;25:2271–8.
  - [19] Hanada T, Yoroza A, Ohashi T, Shigematsu N, Saito K, Maruyama K. The effects of tissue composition of the prostate on the dose calculation for  $^{125}\text{I}$  brachytherapy. *Kitasato Med J* 2011;41:136–44.
  - [20] Carrier JF, Beaulieu L, Therriault-Proulx F, Roy R. Impact of interseed attenuation and tissue composition for permanent prostate implants. *Med Phys* 2006;33:595–604.
  - [21] Landry G, Renier B, Murrer L, Lutgens L, Van Gurp EB, Pignol JP, et al. Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition. *Med Phys* 2010;37:5188–98.
  - [22] Hanada T, Yoroza A, Ohashi T, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of the dosimetric parameters for  $^{125}\text{I}$  brachytherapy determined in prostate medium using CT images. *J Radiat Res* 2010;51:553–61.
  - [23] Demarco JJ, Smathers JB, Burnison CM, Ncube QK, Solberg TD. CT-based dosimetry calculations for  $^{125}\text{I}$  prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1347–53.
  - [24] Meigooni AS, Awan SB, Thompson NS, Dini SA. Updated Solid Water<sup>TM</sup> to water conversion factors for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy sources. *Med Phys* 2006;33:3988–92.
  - [25] Chibani O, Williamson JF, Todor D. Dosimetric effects of seed anisotropy and interseed attenuation for  $^{103}\text{Pd}$  and  $^{125}\text{I}$  prostate implants. *Med Phys* 2005;32:2557–66.
  - [26] Carrier JF, D'Amours M, Verhaegen F, Reniers B, Martin AG, Vigneault E, et al. Postimplant dosimetry using Monte Carlo dose calculation engine: a new clinical standard. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1190–8.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/rpor>

## Original research article

# Dosimetric effect of tissue heterogeneity for $^{125}\text{I}$ prostate implants



Susana Maria Oliveira<sup>a,b,c,\*</sup>, Nuno José Teixeira<sup>a,d</sup>, Lisete Fernandes<sup>d,e,f</sup>,  
Pedro Teles<sup>g</sup>, Pedro Vaz<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campo Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Quadrantes Faro – Unidade de Radioterapia do Algarve, Rua da Associação Oncológica do Algarve, 8000-316 Faro, Portugal

<sup>c</sup> MedicalConsult, SA, Campo Grande, 56-8°A, 1700-093 Lisbon, Portugal

<sup>d</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, lote 4.69.01, 1900-096 Lisbon, Portugal

<sup>e</sup> Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande, 6, 2780-156 Oeiras, Portugal

<sup>f</sup> Centro de Biodiversidade, Genómica Integrativa e Funcional, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Edifício ICAT, Campus FCUL, Campo Grande, 1740-016 Lisbon, Portugal

<sup>g</sup> IST/ITN, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Estrada Nacional 10, 2695-006 Bobadela LRS, Portugal

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 October 2013

Received in revised form

26 November 2013

Accepted 19 March 2014

## Keywords:

Brachytherapy

Prostate cancer

Monte Carlo

Tissue heterogeneity

Model-based calculation algorithms

## ABSTRACT

**Aim:** To use Monte Carlo (MC) together with voxel phantoms to analyze the tissue heterogeneity effect in the dose distributions and equivalent uniform dose (EUD) for  $^{125}\text{I}$  prostate implants.

**Background:** Dose distribution calculations in low dose-rate brachytherapy are based on the dose deposition around a single source in a water phantom. This formalism does not take into account tissue heterogeneities, interseed attenuation, or finite patient dimensions effects. Tissue composition is especially important due to the photoelectric effect.

**Materials and methods:** The computed tomographies (CT) of two patients with prostate cancer were used to create voxel phantoms for the MC simulations. An elemental composition and density were assigned to each structure. Densities of the prostate, vesicles, rectum and bladder were determined through the CT electronic densities of 100 patients. The same simulations were performed considering the same phantom as pure water. Results were compared via dose–volume histograms and EUD for the prostate and rectum.

**Results:** The mean absorbed doses presented deviations of 3.3–4.0% for the prostate and of 2.3–4.9% for the rectum, when comparing calculations in water with calculations in the

**Abbreviations:** LDRBT, low dose-rate brachytherapy; AAPM TG, American Association of Physicists in Medicine Task Group; PS, planning system; MC, Monte Carlo; CT, computerized tomography; MBDC, model-based dose calculation algorithm; DVH, dose–volume histogram; dDVH, differential dose–volume histogram; EUD, equivalent uniform dose; TCP, tumor control probability (TCP); NTCP, normal tissue complication probability; EBRT, external beam radiotherapy; OAR, organ at risk; HT, heterogeneous; W, water.

\* Corresponding author at: MedicalConsult, SA, Campo Grande, 56-8°A, 1700-093 Lisbon, Portugal. Tel.: +351 963295939.

E-mail addresses: [susana.alegre.oliveira@medicalconsult.pt](mailto:susana.alegre.oliveira@medicalconsult.pt), [susanusca@gmail.com](mailto:susanusca@gmail.com) (S.M. Oliveira).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.03.004>

1507-1367/© 2014 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

heterogeneous phantom. In the calculations in water, the prostate  $D_{90}$  was overestimated by 2.8–3.9% and the rectum  $D_{0.1cc}$  resulted in dose differences of 6–8%. The EUD resulted in an overestimation of 3.5–3.7% for the prostate and of 7.7–8.3% for the rectum.

**Conclusions:** The deposited dose was consistently overestimated for the simulation in water. In order to increase the accuracy in the determination of dose distributions, especially around the rectum, the introduction of the model-based algorithms is recommended.

© 2014 Greater Poland Cancer Centre. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## 1. Background

Low dose-rate brachytherapy (LDRBT), using  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  permanent implants, has become very popular in the treatment of early stage prostate cancer. The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group No. 43 (TG-43)<sup>1</sup> and the updated report (TG-43U1)<sup>2</sup> recommended a water-based dose calculation formalism for this low-energy emitting sources. The dose deposition is described around a single source in a spherical water phantom and then interpolated in order to obtain tables of absorbed dose to be used in the planning systems (PS). However, the influence of tissue and applicator heterogeneities, interseed attenuation, or finite patient dimensions can significantly change the absorbed dose values in the PS.<sup>3</sup> Moreover, for low-energy sources, the photoelectric effect predominates and differences in the mass-energy absorption coefficients between water and other tissues may result in significant differences in dose distributions.

Chibani et al.<sup>4</sup> investigated the effects of seed anisotropy and interseed attenuation for  $^{103}\text{Pd}$  and  $^{125}\text{I}$  prostate implants using Monte Carlo (MC) methods for two idealized and two real prostate implants. Absolute total dose differences between full MC simulations and point-source dose-kernel superposition were as high as 7.4% for the idealized model and 6.1% for the clinical model for the  $^{103}\text{Pd}$  implants and 4.4% for the idealized and 4.6% for the clinical for the  $^{125}\text{I}$ . Carrier et al.<sup>5</sup> found deviations of 6.8% for the prostate  $D_{90}$  parameter (dose achieving 90% of the target volume) when comparing a clinical technique to a full MC simulation, of which 4.3% were due to the interseed attenuation and 2.5% to the tissue composition. Hanada et al.<sup>6</sup> compared the TG-43U1 parameters,  $\Lambda$  and  $g_L(r)$ , using MC simulations, for water and prostate tissue. The comparison of the  $D_{90}$  prostate parameter showed a dose underestimation of 1.7% for the prostate tissue relative to water. CT-based studies comparing homogeneous water phantom with a heterogeneous phantom revealed a dose underestimation of 2.8 Gy in  $D_{90}$ <sup>7</sup> and a decrease of 5.6% in the tissue irradiated volume.<sup>8</sup>

In order to overcome these issues, new model-based dose calculation algorithms (MBDCA) are now available for brachytherapy. These algorithms account for heterogeneity corrections. The recently released AAPM report TG-186<sup>3</sup> provides guidance for the use of these algorithms in terms of the dose-specification medium, voxel-by-voxel interaction correction cross sections, and a commissioning process.

## 2. Aim

The purpose of this work was to understand the importance of these MDCAs in terms of the tissue heterogeneity correction. Dose distributions of LDRBT treatments of prostate cancer with  $^{125}\text{I}$  permanent implants using Monte Carlo methods were performed in a water medium and in a heterogeneous medium with the density and tissue composition of the prostate and surrounding tissues, and the values compared. For the simulations, we used two anthropomorphic voxel phantoms extracted from the computed tomography (CT) of two patients with prostate cancer. Dose deposition was evaluated on a voxel-by-voxel basis for the prostate and the rectum and compared via dose-volume histograms (DVH), equivalent uniform dose (EUD), tumor control probability (TCP) and normal tissues complication probability (NTCP).

## 3. Materials and methods

### 3.1. Monte Carlo dose calculations

The simulations were performed using the MCNPX code version 27a<sup>9</sup> and the default photon scattering cross section tables from the National Nuclear Data Center's ENDF/B-VI.8 library<sup>10</sup> based on EPDL97.<sup>11</sup> CT DICOM images of two patients with prostate cancer were segmented using the ImageJ version 1.44p<sup>12</sup> software and converted into the MCNPX code in order to create two voxel phantoms. A CT of a patient with a small prostate (prostate A: 31 cm<sup>3</sup>) and a big prostate (prostate B: 109 cm<sup>3</sup>) were chosen. The size of each voxel is the same as the CT voxel: 0.94 mm × 0.94 mm × 5 mm. To each structure of interest, a given density and elemental composition (Table 1) were assigned. The elemental composition of the skin, bladder, rectum, prostate, spinal cord, bones and muscle, as well as skin density, were taken from the ICRP publication 89.<sup>13</sup> Elemental compositions of the spinal cord and residual tissue, as well as the respective densities, and muscle and bone densities were taken from the ICRU 44 report.<sup>14</sup> Finally, the densities of the prostate, vesicles, rectum and bladder were determined through the CT electronic densities of 100 patients with prostate cancer. These patients had a median age of 68 years old, median of prostate volume of 58.2 cm<sup>3</sup>, and a median Gleason score of 7. In order to evaluate the tissue heterogeneity influence in the dose distributions, a comparison



**Table 1 – Elemental composition and density assigned to each segmented structure in the voxel phantoms.**

Medium/tissue	Elemental composition (% by mass)										Density (g/cm <sup>3</sup> )	
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K		Ca
Water <sup>2</sup>	11.2			88.8								0.998 <sup>2</sup>
Skin <sup>13</sup>	10.0	20.4	4.2	64.5	0.2		0.1	0.2	0.3	0.1		1.100 <sup>13</sup>
Bladder <sup>13</sup>	10.5	9.6	2.6	76.1	0.2		0.2	0.2	0.3	0.3		1.014 <sup>a</sup>
Rectum <sup>13,b</sup>	10.6	11.5	2.2	75.1	0.1		0.1	0.1	0.2	0.1		0.932 <sup>a</sup>
Prostate <sup>13</sup>	10.5	25.6	2.7	60.2	0.1		0.2	0.3	0.2	0.2		1.027 <sup>a</sup>
Vesicles <sup>13,c</sup>	10.5	25.6	2.7	60.2	0.1		0.2	0.3	0.2	0.2		0.989 <sup>a</sup>
Spinal cord <sup>14,d</sup>	10.7	14.5	2.2	71.2	0.2		0.4	0.2	0.3	0.3		1.040 <sup>14</sup>
Bone <sup>13,e</sup>	3.5	16.0	4.2	44.5	0.3	0.2	9.5	0.3			21.5	1.920 <sup>14</sup>
Muscle <sup>13</sup>	10.2	14.3	3.4	71.0	0.1		0.2	0.3	0.1	0.4		1.050 <sup>14</sup>
Residual tissue <sup>14,f</sup>	11.4	59.8	0.7	27.8	0.1		0.1	0.1				0.950 <sup>14</sup>

<sup>a</sup> This study.<sup>b</sup> Considered alimentary tract stomach and intestine elemental composition.<sup>c</sup> Considered prostate tissue elemental composition.<sup>d</sup> Considered brain elemental composition and density.<sup>e</sup> Adult mineral bone.<sup>f</sup> Adipose tissue.

was performed by considering all the mentioned structures as pure water in the simulations.

The geometry description in the MC simulations of seeds were based on the Amersham model 6711seed manufactured by General Electric Health Care, taken from Dolan et al.<sup>15</sup> Seeds were placed in a modified peripheral loading, first they were positioned in the periphery of the prostate and then some seeds were added in the central portion to compensate the low absorbed doses in the center. A dose prescription of 145 Gy was considered, with an initial source activity of 0.7 mCi. A total of 93 seeds were used for prostate A and of 204 for prostate B. The MCNPX F6 tally, a track-length estimator, was used to determinate the energy deposition in each voxel in units of MeV g<sup>-1</sup> photon<sup>-1</sup> after the simulation of 1E8 particles.

### 3.2. EUD evaluation

Dose distributions were evaluated by isodose visualization, DVH and the AAPM TG-137<sup>16</sup> dose reporting parameters for the prostate (V<sub>100</sub>, V<sub>150</sub> and D<sub>90</sub>) and rectum (V<sub>100</sub> and D<sub>0.1cc</sub>). Comparison between heterogeneous and water calculations was also performed via the EUD.

The EUD concept was first developed by Niemierko<sup>17</sup> for External Beam Radiotherapy (EBRT). It provides a method for evaluating non-uniform dose distributions based on models of clonogen survival. The EUD was later generalized for the evaluation of normal tissues.<sup>18,19</sup> It is defined as a radiobiological effective dose that, if delivered uniformly, would result in the same biological effect as a non-uniform dose distribution or, for normal tissues, would lead to the same NTCP. Here, the NTCP is calculated based on the Lyman's model<sup>20</sup> along with the method of effective volume by Kutcher and Burman.<sup>21</sup>

Using the differential dose–volume histogram (dDVH) of a given dose distribution, the generalized EUD to compute the rectum EUD is given by:

$$gEUD = \left( \sum_{i=1}^N v_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (1)$$

where  $N$  is the number of elements in the dDVH,  $v_i$  is the fractional organ volume receiving a dose  $D_i$  and  $a$  is a tissue-specific parameter that describes the volume effect. The parameter  $a$  is negative for tumors and approaches a minimum for  $a \rightarrow -\infty$ , and is positive for normal tissues, approaching a maximum dose for  $a \rightarrow +\infty$  (serial organs).

For brachytherapy treatments, dose distributions are highly non-uniform and the mean dose does not reflect the biological effectiveness. As such, changes in dose distributions occurring above or below the mean dose lead to changes in the treatment outcome. Moreover, the brachytherapy treatment is highly influenced by the dose-rate, repair of sublethal damage and clonogen proliferation effects. Wang and Li<sup>22</sup> described the EUD as a numerical value for any delivery scheme with respect to that for EBRT delivered in 2 Gy fractions, allowing for the comparison of different radiotherapy modalities, as EBRT and LDRBT. For tumors, EUD that results in the surviving fraction  $S$  is calculated by:

$$EUD = - \frac{\ln(S)}{\alpha + \beta \cdot d - 1.4 \cdot (\gamma/d)} \quad (2)$$

where  $\alpha$  and  $\beta$  characterize intrinsic radiosensitivity,  $\gamma$  is the effective tumor cell repopulation rate ( $\gamma = \ln(2)/T_{pot}$ ;  $T_{pot}$  is the tumor-cell potential doubling time, and  $d$  is the dose per fraction ( $d = 2$  Gy).

The LQ formalism and survival for LDRBT treatments have been abundantly discussed.<sup>23–25</sup> The surviving fraction for LDRBT is calculated as follows:

$$S = e^{-(\alpha \cdot D - \beta \cdot G \cdot D^2 - \gamma \cdot T_{eff})} \quad (3)$$

where  $D$  is the total dose delivered,  $G$  is a protraction factor to account for the repair of sublethal damage, and  $T_{eff}$  is the effective treatment time at which the cell killing rate is too low to compete with cell repopulation.

**Table 2 – Radiobiological parameters values used for the EUD, TCP and NTCP calculation for prostate and rectum.**

Parameter	Value
$\lambda$ ( $^{125}\text{I}$ )	$0.00048 \text{ h}^{-1}$
Prostate	
$\alpha^{19}$	$-10$
$\alpha^{27}$	$0.15 \text{ Gy}^{-1}$
$T_{\text{pot}}^{28,29}$	42 days, 1008 h
$\mu^{27}$	$2.6 \text{ h}^{-1}$
$\alpha/\beta^{30}$	2.7 Gy
$K^{27}$	$3.0 \times 10^6$ cells (intermediate-risk patient group)
$k^{26}$	0.8154
Rectum	
$\alpha/\beta^{31}$	5.5 Gy
$\mu^{32}$	$0.6 \text{ h}^{-1}$
$\alpha^{33}$	4.3
$m^{33}$	0.19
$TD_{50}^{33}$	81.9 Gy

In order to account for dose distributions heterogeneity, the overall surviving fraction,  $S$ , was calculated through the dDVH for each dose distribution<sup>17,22</sup>:

$$S = \sum_{i=1}^N v_i \cdot S(D_i) \quad (4)$$

where  $S$  is the weighted average of the survival fractions taken over all  $N$  near-homogeneously irradiated sub-volumes of the target, and  $v_i$  is the fractional dose bin  $D_i$  in the dDVH. To compute the tumor control probability (TCP) from  $S$ , the Poisson statistics is used:

$$\text{TCP} = e^{-K \cdot S} \quad (5)$$

where  $K$  is the tumor clonogen cell number.

For normal tissues, Luxton et al.<sup>26</sup> derived an analytical approximation to the phenomenological LKB model<sup>20,21</sup> in order to calculate the EUD for a given NTCP. The expression to determinate rectum NTCP is as follows:

$$\text{NTCP} = \frac{1}{2} e^{k \cdot u - (k^2 \cdot u^2 / 2)} \quad (6)$$

the parameter  $k$  was derived by Luxton et al.<sup>26</sup> in order to fit the Lyman equation, and  $u$  is a variable from the Lyman model,<sup>20</sup> given by:

$$u = \frac{D - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}}, \quad (7)$$

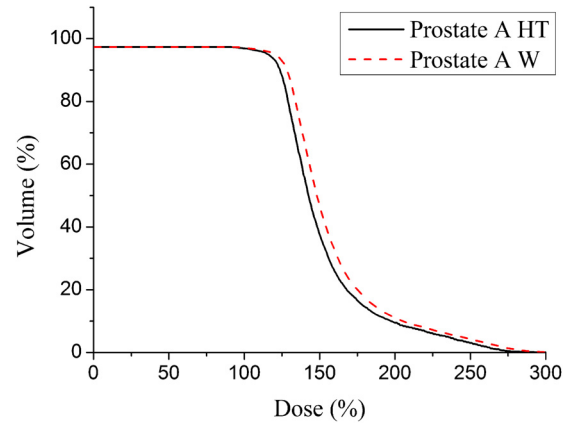
where  $m$  is a dimensionless ‘scaling’ parameter, and  $TD_{50}$  is the whole organ dose for which NTCP is 50%.

The parameter values used to compute the EUD, TCP and NTCP in this work are shown in Table 2.

## 4. Results

### 4.1. Dose–volume histograms (DVH) results

The DVHs obtained when comparing the results in the heterogeneous phantom (HT) and in water (W) in the two considered

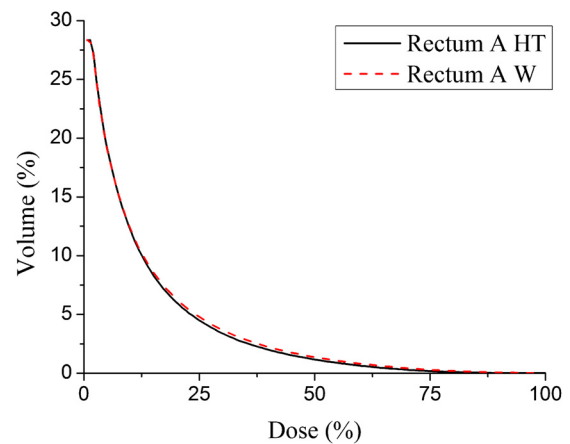


**Fig. 1 – DVH obtained for the prostate A with the Monte Carlo simulation of 1E8 particles. Straight line: calculations in the heterogeneous phantom (HT); dashed line: calculations in water (W).**

prostates are shown in Figs. 1–4. For prostate A, the results are shown in Fig. 1 for the prostate target volume and Fig. 2 for the rectum A as an organ at risk (OAR). For prostate B, Fig. 3 shows the prostate DVHs and Fig. 4, the rectum B. Maximum statistical errors were under 1% for prostates A and B, and around 7% for rectum A and 5% for rectum B. Statistical errors for the rectum are higher due to the lower doses (less particles) traversing this structure.

The results show that in the calculations where tissue heterogeneities are not taken into account, the absorbed dose is overestimated. A mean absorbed dose overestimation of 3.96% was obtained for prostate A and of 3.30% for prostate B. For the rectum, the same differences in the mean absorbed dose were of 4.86% for rectum A and of 2.28% for rectum B. Clinical endpoints regarding the AAPM TG-137<sup>16</sup> dose reporting parameters, both for the prostate and the rectum, obtained with the simulations, are shown in Tables 3 and 4.

Regarding the prostate results, the  $D_{90}$  parameter overestimation was of 3.91% for prostate A and of 2.79% for prostate



**Fig. 2 – DVH obtained for the rectum A with the Monte Carlo simulation of 1E8 particles. Straight line: calculations in the heterogeneous phantom (HT); dashed line: calculations in water (W).**

**Table 3 – AAPM TG-137<sup>16</sup> dose reporting parameters obtained for the prostates A and B with the simulations in the heterogeneous phantom (HT) and in water (W).**

Dose parameter endpoint	Prostate A		Prostate B	
	W	HT	W	HT
$V_{100} > 95\%$	97%	97%	97%	97%
$V_{150} \leq 50\%$	46%	37%	44%	36%
$D_{90} > 90$ Gy	186 Gy	179 Gy	184 Gy	179 Gy

**Table 4 – AAPM TG-137<sup>16</sup> dose reporting parameters obtained for the rectums A and B with the simulations in the heterogeneous phantom (HT) and in water (W).**

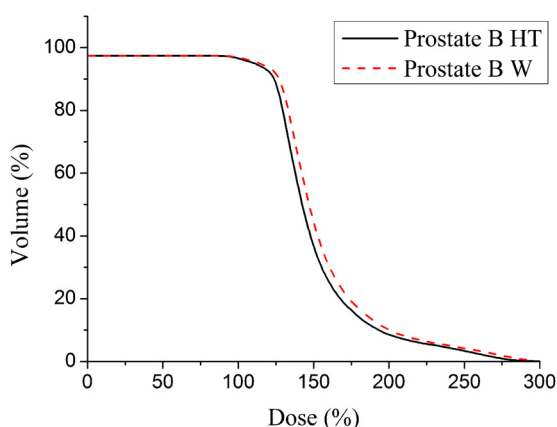
Dose parameter endpoint	Rectum A		Rectum B	
	W	HT	W	HT
$V_{100} < 2$ cc	0.06 cc	0.00 cc	0.00 cc	0.00 cc
$D_{0.1} < 150\%$	101%	93%	92%	86%

B, when comparing the heterogeneous (HT) and water (W) results. Concerning the rectum  $D_{0.1}$  parameter, a dose difference of 8% was found in rectum A and of 6% in rectum B.

#### 4.2. Equivalent uniform dose (EUD) results

The overestimation of the clinical dose parameters in the calculations in water relative to the heterogeneous medium is reflected in the EUD determined through the DVHs shown in Figs. 1–4 and Eq. (1) for the rectum and Eqs. (2)–(4) for the prostate. Results for the EUD, TCP and NTCP are shown in Tables 5 and 6 for the prostate and rectum, respectively.

Comparing the results obtained in water and in the heterogeneous phantom, an equivalent dose overestimation of 3.53% was obtained for prostate A and of 3.70% for prostate B. These EUD values are reflected in a difference of 1% in the TCP. For rectal lower doses, differences are more significant, with the equivalent dose overestimated by 7.69% in rectum A and by 8.33% in rectum B. NTCP are very low for the rectum structure and a difference of 0.02% was obtained for rectum A and of 0.01% for rectum B.

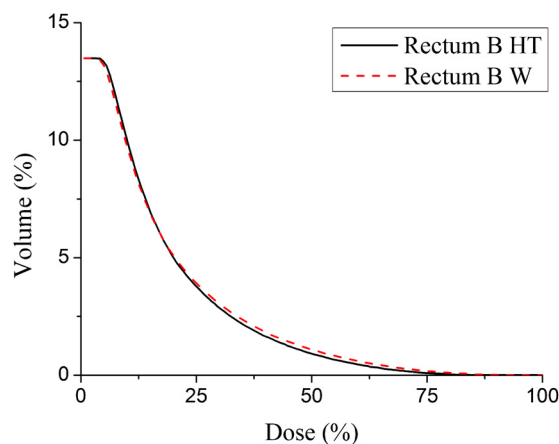


**Fig. 3 – DVH obtained for the prostate B with the Monte Carlo simulation of 1E8 particles. Straight line: calculations in the heterogeneous phantom (HT); dashed line: calculations in water (W).**

## 5. Discussion

For LDRBT, the photoelectric effect plays a significant role, as the dose distributions are highly dependent on the atomic number of the irradiated tissue. Regarding, as an example, the prostate  $D_{90}$  parameter, a dose overestimation between 2.8 and 3.9% was found, when comparing with the results in water.

Landry et al.<sup>34</sup> obtained an overestimation of 2.0% in  $D_{90}$  when comparing the dose transported in a prostate tissue with elemental composition equivalent to ours but scored in water with simulations in water. Chibani et al.<sup>4</sup> found a dose overestimation of 2.5% for the effects of anisotropy and interseed attenuation for the same  $D_{90}$  parameter comparing a full MC simulation with a line-source kernel superposition method for the  $^{125}\text{I}$  sources. Considering these two effects, a water-based calculation with the dose deposition described around a single source can lead to a dose overestimation above 6% for  $D_{90}$ . On the other hand, Carrier et al.<sup>5</sup> when taking into account both tissue heterogeneity and interseed attenuation found a dose overestimation of 7.0% for  $D_{90}$ , when comparing a clinical technique with a MC simulation.



**Fig. 4 – DVH obtained for the rectum B with the Monte Carlo simulation of 1E8 particles. Straight line: calculations in the heterogeneous phantom (HT); dashed line: calculations in water (W).**



**Table 5 – EUD and TCP obtained for prostates A and B with the simulations in the heterogeneous phantom (HT) and in water (W).**

	Prostate A		Prostate B	
	W	HT	W	HT
EUD (Gy)	88	85	84	81
TCP (%)	100.0	99.9	99.9	99.8

**Table 6 – EUD and NTCP obtained for rectums A and B with the simulations in the heterogeneous phantom (HT) and in water (W).**

	Rectum A		Rectum B	
	W	HT	W	HT
EUD (Gy)	28	26	26	24
NTCP (%)	0.06	0.04	0.04	0.03

In addition to the tissue heterogeneity and interseed attenuation effects, there are other sources of uncertainty related to a water dose deposition formalism. For example, prostatic calcifications are present to some degree in many cases and tend to increase with advancing age.<sup>35</sup> The calcium content, due to its high cross section, increases the absorption of the <sup>125</sup>I X-rays. Meigooni et al.<sup>36</sup> had shown that changing the calcium content from 1.7% to 2.3% in a solid water phantom will change the conversion factors of a water equivalent material to water for <sup>125</sup>I sources up to 5%.

This study showed that taking into account the tissue heterogeneity instead of considering the whole body as pure water may change the dose deposition recorded in the LDRBT treatments with <sup>125</sup>I sources. All together, the combination of the tissue composition with other factors as the interseed attenuation and presence of calcification in the prostate may considerably change the clinical dosimetry parameters. It is proven, for example, that the  $D_{90}$  correlates with the clinical outcome, and it is specially sensitive if it is near 140 Gy.<sup>37</sup> The implementation of the MBDCAs in the clinical dosimetry of the LDRBT will allow to overcome most of these uncertainties, enabling greater accuracy in its dose recording. However, the recommendation of the AAPM report TG-186,<sup>3</sup> should be carefully followed and changes in dose prescription would require more clinical trials.

## 6. Conclusions

MC simulations were performed in voxelized pelvic phantoms based on the TC pelvic DICOM images of two patients with prostate cancer. A specific elemental composition and density were assigned to each different structure in order to create anthropomorphic phantoms. Simulations in these phantoms were compared to simulations considering a simple water phantom with the same body contour to estimate differences in dose distributions due to the tissue heterogeneity effect. Considering either a physical DVH analysis or a biological EUD evaluation, simulations in water overestimate the actual absorbed dose distributions. Mean adsorbed dose overestimations between 3.3 and 4.0% were found for the prostate and between 2.3 and 4.9% for the rectum. Regarding the EUD evaluation, an overestimation between 3.5 and 3.7% for the prostate and between 7.7 and 8.3% for the rectum was obtained. It is expected that the new MBDCAs that are being introduced in

the LDRBT PS could reduce these deviations allowing for more precise dose distribution evaluations in patients with prostate cancer.

## Conflict of interest

None declared.

## Financial disclosure

None declared.

## REFERENCES

- Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys* 1995;22:209–34.
- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74.
- Beaulieu L, Tedgren AC, Carrier JF, Davis SD, Mourtada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys* 2012;39:6208–36.
- Chibani O, Williamson JF, Todor D. Dosimetric effects of seed anisotropy and interseed attenuation for <sup>103</sup>Pd and <sup>125</sup>I prostate implants. *Med Phys* 2005;32:2557–66.
- Carrier JF, D'Amours M, Verhaegen F, Reniers B, Martin AG, Vigneault E, et al. Postimplant dosimetry using Monte Carlo dose calculation engine: a new clinical standard. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1190–8.
- Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Saito K, Maruyama K. The effects of tissue composition of the prostate on the dose calculation for <sup>125</sup>I brachytherapy. *Kitasato Med J* 2011;41:136–44.
- Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of the dosimetric parameters for <sup>125</sup>I brachytherapy determined in prostate medium using CT images. *J Radiat Res* 2010;51:553–61.
- Demarco JJ, Smathers JB, Burnison CM, Ncube QK, Solberg TD. CT-based dosimetry calculations for <sup>125</sup>I prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1347–53.

9. X-5 Monte Carlo Team. MCNP: a general Monte Carlo N-particle transport code ver 5 vol 1. Overview and theory LA-UR-03-1987. Los Alamos, NM, USA: Los Alamos National Laboratory; 2003 [revised 2008].
10. National Nuclear Data Center. Cross Section Evaluation Working Group. ENDF-201: ENDF/B-VI summary documentation. 8th ed. Upton, NY: Brookhaven National Laboratory report BNL-NCS-17541; 2000.
11. Cullen DE, Hubbell JH, Kissel L. EPDL97: the evaluated Photon Data Library, '97 Version. Lawrence Livermore National Laboratory. Report No UCRL-50400 vol 6 rev 5. Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology; 1997.
12. Rasband WS. *ImageJ*. Bethesda, MD, USA: U.S. National Institutes of Health; 1997–2012 <http://imagej.nih.gov/ij/>
13. International Commission on Radiological Protection. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication No. 89. Oxford: Pergamon; 2002.
14. International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement, ICRU Report No. 44. Bethesda, MD: ICRU Publications; 1989.
15. Dolan J, Zuofeng L, Williamson JF. Monte Carlo and experimental dosimetry of an  $^{125}\text{I}$  brachytherapy seed. *Med Phys* 2006;**33**:4675–84.
16. Nath R, Bice WS, Butler WM, Chen Z, Meigooni AS, Narayana V, et al. AAPM Task Group No. 137 report: AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Med Phys* 2009;**36**:5310–22.
17. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;**24**:103–10.
18. Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). *Med Phys* 1999;**26** [Abstract].
19. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**:224–35.
20. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose–volume histograms. *Radiat Res* 1985;**104**:S13–9.
21. Kutcher GJ, Burman C. Calculation probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;**16**:1623–30.
22. Wang JZ, Li XA. Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose. *Med Phys* 2003;**30**:34–40.
23. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose–effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;**58**:515–28.
24. Dale RG. Radiobiological assessment of permanent implants using tumor repopulation factors in linear-quadratic mode. *Br J Radiol* 1989;**62**:241–4.
25. Antipas V, Dale RG, Coles IP. A theoretical investigation into the role of tumour radiosensitivity, clonogen repopulation, tumour shrinkage and radionuclide RBE in permanent brachytherapy implants of  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$ . *Phys Med Biol* 2001;**46**:2557–69.
26. Luxton G, Keall PJ, King CR. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol* 2008;**53**:23–36.
27. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**55**:194–203.
28. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**:1067–70.
29. Hausterman K, Fowler JF. A comment on proliferation rates in human prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**:303.
30. Oliveira SM, Teixeira NJ, Fernandes L. What do we know about the  $\alpha/\beta$  for prostate cancer? *Med Phys* 2012;**39**:3189–201.
31. Brenner D. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**60**:1013–5.
32. Brenner D, Armour E, Corry P, Hall E. Sublethal damage repair times for a late-responding tissue relevant to brachytherapy (and external-beam radiotherapy): implications for new brachytherapy protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**:135–8.
33. Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo GM, Sanguineti G, Borca VC, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiation Oncol* 2004;**73**:21–32.
34. Landry G, Renier B, Murrer L, Lutgens L, Van Gurp EB, Pignol JP, et al. Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition. *Med Phys* 2010;**37**:5188–98.
35. Tvedt KE, Kopstad G, Haugen OA, Halgunset J. Subcellular concentrations of calcium, zinc, and magnesium in benign nodular hyperplasia of the human prostate: X-ray microanalysis of freeze-dried cryosections. *Cancer Res* 1987;**47**:323–8.
36. Meigooni AS, Awan SB, Thompson NS, Dini SA. Updated Solid Water<sup>TM</sup> to water conversion factors for  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy sources. *Med Phys* 2006;**33**:3988–92.
37. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose–response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**:101–8.